

PCT

世界知的所有権機関

国際事務局

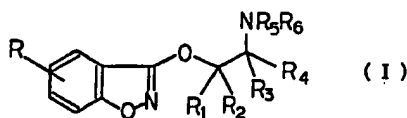


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07D 261/20, 413/12, 417/12 A61K 31/42, 31/425, 31/495 A61K 31/535, 31/44, 31/445		A1	(11) 国際公開番号 WO 94/10158
			(43) 国際公開日 1994年5月11日 (11.05.94)
(21) 国際出願番号 PCT/JP93/01549 (22) 国際出願日 1993年10月27日 (27. 10. 93)		(74) 代理人 弁理士 浅村 皓, 外 (ASAMURA, Kiyoshi et al.) 〒100 東京都千代田区大手町2丁目2番1号 新大手町ビル331 Tokyo, (JP)	
(30) 優先権データ 特願平4/312743 1992年10月28日 (28. 10. 92) JP 特願平5/238688 1993年7月2日 (02. 07. 93) JP 特願平5/197776 1993年7月15日 (15. 07. 93) JP		(81) 指定国 AU, CA, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 富山化学工業株式会社 (TOYAMA CHEMICAL CO., LTD.) (JP/JP) 〒160 東京都新宿区西新宿三丁目2番5号 Tokyo, (JP)		添付公開書類 国際調査報告書	
(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 竹田憲治 (TAKEDA, Kenji) (JP/JP) 〒930 富山県富山市ひより南台16 Toyama, (JP) 寺島信雄 (TERASHIMA, Nobuo) (JP/JP) 〒930 富山県富山市奥田寿町8-1 Toyama, (JP) 中野譲二 (NAKANO, Joji) (JP/JP) 〒931 富山県富山市田畑銀嶺町239 Toyama, (JP) 南 尚 (MINAMI, Hisashi) (JP/JP) 高田 誠 (TAKATA, Makoto) (JP/JP) 〒335 埼玉県戸田市大字新曽1417 Saitama, (JP) 小林豊和 (KOBAYASHI, Toyokazu) (JP/JP) 〒930 富山県富山市下富居8番74号 Toyama, (JP) 古畑邦一 (FURUHATA, Kunikazu) (JP/JP) 〒936-01 富山県滑川市栄160-3 Toyama, (JP)			

(54) Title : NOVEL 1,2-BENZISOXAZOLE DERIVATIVE OR SALT THEREOF, AND BRAIN PROTECTIVE AGENT COMPRISING THE SAME

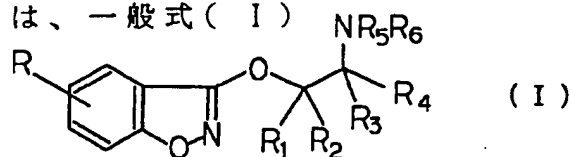
(54) 発明の名称 新規な1, 2-ベンゾイソオキサゾール誘導体またはその塩、それらからなる脳保護剤



(57) Abstract

A 1,2-benzisoxazole derivative represented by general formula (I) and a salt thereof, said compound (I) being excellent in the protection against cerebral hypoxia, having the macrobiotic effect on the animals suffering from cerebral ischemia and an antispasmodic effect, having reduced effect on the central nervous system, and having a high safety, thus being useful for treating not only the acute stage of cerebral circulation disorder but also the chronic stage thereof, sequelae of the trauma of the head and epilepsy. In formula (I), R represents hydrogen, halogen, nitro, cyano, hydroxy, optionally substituted lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, aralkyl, aryl, lower alkyloxy, cycloalkyl, aralkyloxy, aryloxy, amino, lower acyl, arylcarbonyl, lower alkanesulfonyl, arenesulfonyl, lower alkylthio, carbamoyl, heterocycle, lower alkylene or lower alkenylene; R₁ and R₂, which may be the same or different from each other, represent each hydrogen or optionally substituted lower alkyl; R₃ represents hydrogen, optionally substituted lower alkyl, aryl, aralkyl or heterocycle; R₄ represents optionally substituted lower alkyl, aryl or heterocycle, or alternatively R₃ and R₄ may be combined together to represent lower alkylene; and R₅ and R₆, which may be the same or different from each other, represent each hydrogen, optionally substituted lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, lower acyl, lower alkyloxycarbonyl or aralkyl.

(57) 要約 本発明は、一般式 (I)



(式中、Rは、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシル基、置換されていてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、アルアルキル、アリール、低級アルキルオキシ、シクロアルキル、アルアルキルオキシ、アリールオキシ、アミノ、低級アシル、アリールカルボニル、低級アルカンスルホニル、アレーンスルホニル、低級アルキルチオ、カルバモイル、複素環式、低級アルキレンおよび低級アルケニレン基から選ばれる少なくとも一種以上を；R₁およびR₂は、同一または異なって水素原子または置換されていてもよい低級アルキル基を；R₃は、水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、アリール、アルアルキルもしくは複素環式基を；R₄は、置換されていてもよい低級アルキル、アリールもしくは複素環式基、またはR₃およびR₄は、一緒になって低級アルキレン基を；R₅およびR₆は、同一または異なって、水素原子または置換されていてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アシル、低級アルキルオキシカルボニルまたはアルアルキル基を、それぞれ示す。)

で表わされる1, 2-ベンゾイソオキサゾール誘導体およびその塩に関するものであって、上記発明化合物

(I)は、優れた脳低酸素保護作用、脳虚血動物の延命作用および抗痙攣作用を有し、かつ中枢神経抑制作用が弱く、安全性が高いことから、脳循環障害急性期のみならず、脳循環障害慢性期、頭部外傷後遺症およびてんかんの治療に有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AT オーストリア
AU オーストラリア
BB バルバドス
BE ベルギー
BF ブルキナ・ファソ
BG ブルガリア
BJ ベナン
BR ブラジル
BY ベラルーシ
CA カナダ
CF 中央アフリカ共和国
CG コンゴ
CH スイス
CI コート・ジボアール
CM カメルーン
CN 中国

CS ナエツコスロヴァキア
CZ ナエツコ共和国
DE ドイツ
DK デンマーク
ES スペイン
FI フィンランド
FR フランス
GA ガボン
GB イギリス
GN ギニア
GR ギリシャ
HU ハンガリー
IE アイルランド
IT イタリア
JP 日本
KP 朝鮮民主主義人民共和国

KR 大韓民国
KZ カザフスタン
LI リヒテンシュタイン
LK スリランカ
LU ラトヴィア
LV ラトヴィア
MC モナコ
MG マダガスカル
ML マリ
MN モンゴル
MR モリタニア
MW マラウイ
NE ニジェール
NL オランダ
NO ノルウェー
NZ ニュー・ジーランド

PL ポーランド
PT ポルトガル
RO ルーマニア
RU ロシア連邦
SD スーダン
SE スウェーデン
SI スロヴェニア
SK スロヴァキア共和国
SN セネガル
TD チャード
TG トーゴ
UA ウクライナ
US 米国
UZ ウズベキスタン共和国
VN ヴェトナム

明 細 書

新規な 1, 2-ベンゾイソオキサゾール誘導体または
その塩、それらからなる脳保護剤

5 技術分野

本発明は、新規な 1, 2-ベンゾイソオキサゾール誘
導体またはその塩、それらからなる脳保護剤に関する。

背景技術

従来、脳循環障害急性期においては、救命を第 1 とし
10 た治療に主眼がおかれ、後遺症を少なくするための治療
はほとんど行われていない。一方、慢性期においては種
種の脳循環・代謝改善薬が使用されている。しかし、既
に症状が固定してしまっているためか、これら脳循環・
代謝改善薬では最も望まれている神経症状や日常生活活
15 動の改善は認められていない。

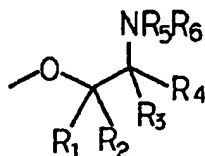
そこで、今日では急性期における適切な治療こそが、
後遺症、特に神経学的後遺症を軽減し得ると考えられる
ようになった。

したがって、脳虚血状態での細胞死を抑制する脳保護
20 作用を有し、かつ、患者の全身管理を困難にするような
中枢抑制作用が弱く、さらには、化学的に安定な化合物
の開発が望まれている。

発明の開示

かかる状況下において、本発明者らは、鋭意研究を行
25 った結果、1, 2-ベンゾイソオキサゾールの 3 位につ

ぎの式



- 5 「式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 および R_6 は、それぞれ、後述と同様の意味を有する。」
- で表わされる基を導入した化合物、すなわち、後記する一般式 (I) で表わされる新規な 1, 2-ベンゾイソオキサゾール誘導体またはその塩が、脳虚血状態での細胞
- 10 死を抑制する優れた脳保護作用を有し、さらに、中枢抑制作用が弱いので、脳循環障害急性期のみならず、脳循環障害慢性期、頭部外傷後遺症およびてんかんの治療剤としても有用で、かつ化学的に安定な化合物であること、さらにそれらの先駆体として有用であることを見出し、
- 15 本発明を完成するに至った。

本発明の目的は、新規な 1, 2-ベンゾイソオキサゾール誘導体またはその塩を提供することにある。

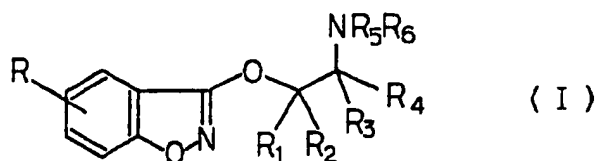
- また、本発明の他の目的は、脳保護作用を有するが中枢抑制作用が弱く、化学的に安定な新規な 1, 2-ベン
- 20 ゾイソオキサゾール誘導体またはその塩を提供することにある。

- さらにまた、本発明の他の目的は、脳循環障害急性期のみならず、脳循環障害慢性期、頭部外傷後遺症およびてんかんの治療剤としても有用な新規な 1, 2-ベン
- 25 ゾイソオキサゾール誘導体またはその塩を提供することに

ある。

本発明によれば、つぎの一般式 (I) で示される 1, 2-ベンゾイソオキサゾール誘導体またはその塩が提供される。

5



「式中、Rは、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シ
10 アノ基、ヒドロキシル基、置換されていてもよい低級ア
ルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、アルアルキ
ル、アリール、低級アルキルオキシ、シクロアルキル、
アルアルキルオキシ、アリールオキシ、アミノ、低級ア
シル、アリールカルボニル、低級アルカンスルホニル、
15 アレーンスルホニル、低級アルキルチオ、カルバモイル、
低級アルキレン、低級アルケニレンおよび複素環式基か
ら選ばれる少なくとも一種以上を；R₁ および R₂ は、
同一または異なって水素原子または置換されていてもよ
い低級アルキル基を；R₃ は、水素原子、置換されてい
20 てもよい低級アルキル、アリール、アルアルキルもしくは
複素環式基を；R₄ は、置換されていてもよい低級ア
ルキル、アリールもしくは複素環式基、またはR₃ およ
び R₄ は、一緒になって低級アルキレン基を；R₅ およ
び R₆ は、同一または異なって、水素原子、置換されて
25 いてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキ

ニル、低級アシル、低級アルキルオキシカルボニルまたはアルアルキル基を、それぞれ示す。」

以下、本発明について詳述する。

- 本明細書において、特にことわらないかぎり、各用語
- 5 は、つぎの意味を有する。ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子などを；低級アルキル基とは、たとえば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシルおよびヘプチルなどの C_{1-7} アルキル基を；低級アルケニル基とは、たとえば、ビニル、アリルおよびプロペニルなどの C_{2-7} アルケニル基を；低級アルキニル基とは、たとえば、エチニルおよびプロピニルなどの C_{2-7} アルキニル基を；シクロアルキル基とは、たとえば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルなどの C_{3-7} シクロアルキル基を；低級アシル基とは、たとえば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリルおよびバレリルなどの C_{1-7} アシル基を；アリール基とは、フェニルおよびナフチル基などを；低級アルキレン基とは、たとえば、メチレンおよびエチレンなどの C_{1-7} アルキレン基を；低級アルケニレン基とは、たとえば、ビニレン、プロペニレンおよびブタジエニレンなどの C_{2-7} アルケニレン基を；アルアルキル基とは、たとえば、ベンジル、ベンズヒドリルおよびトリチルなどのアリール- C_{1-7} アルキル基を；低級アルキルアミノ基とは、たとえば、メチ
- 10
- 15
- 20
- 25

ルアミノ、エチルアミノおよびプロピルアミノなどの
C₁₋₇ アルキルアミノ基を；ジ-低級アルキルアミノ基
としては、たとえば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ
およびエチルメチルアミノなどのジ-C₁₋₇ アルキルア
5 ミノ基を；低級アルキルチオ基とは、たとえば、メチル
チオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、tert-ブチルチオ
およびペンチルチオなどのC₁₋₇ アルキルチオ基を；低
級アルカンスルフィニル基とは、たとえば、メタンスル
フィニルおよびエタンスルフィニルなどのC₁₋₇ アルカ
10 ンスルフィニル基を；低級アルカンスルホニル基とは、
たとえば、メタンスルホニルおよびエタンスルホニルな
どのC₁₋₇ アルカンスルホニル基を；アレーンスルホニ
ル基とは、たとえば、ベンゼンスルホニル、トルエンス
ルホニルおよびナフタレンスルホニルなどを；複素環式
15 基とは、たとえば、チエニル、フリル、オキサゾリル、
イソオキサゾリル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、
チアゾリル、イソチアゾリル、チアゾリニル、チアゾリ
ジニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジ
ニル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、
20 オキサジアゾリル、ピロリル、ピロリジニル、ピペリジ
ル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、
ピリジル、ジヒドロピリジル、ピラジニル、ピリダジニ
ルおよびピリミジニルなどの窒素、酸素または硫黄原子
から選ばれる少なくとも1つの異項原子を含む5員また
25 は6員の複素環式基並びにベンゾフラニル、ベンゾチエ

ニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、
インドリル、ベンゾチアゾリルおよびベンゾイソチアゾ
リルなどの窒素、酸素または硫黄原子から選ばれる少な
くとも1つの異項原子を含む縮合複素環式基を；低級ア
5 ルキルオキシ基とは、たとえば、メトキシ、エトキシ、
n-プロポキシ、n-ブトキシおよびペンチルオキシなどの
C₁₋₇ アルキルオキシ基を；低級アルケニルオキシ基と
は、たとえば、ビニルオキシ、アリルオキシおよびプロ
ペニルオキシなどのC₂₋₇ アルケニルオキシ基を；低級
10 アルキニルオキシ基とは、たとえば、エチニルオキシお
よびプロピニルオキシなどのC₂₋₇ アルキニルオキシ基
を；シクロアルキルオキシ基とは、たとえば、シクロプ
ロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオ
キシおよびシクロヘキシルオキシなどのC₃₋₇ シクロア
15 ルキル基を；アリールオキシ基とは、フェニルオキシお
よびナフチルオキシ基などを；アルアルキルオキシ基と
は、たとえば、ベンジルオキシおよびフェネチルオキシ
などのアリール-C₁₋₇ アルキルオキシ基を；低級アル
カンスルホニルオキシ基とは、たとえば、メタンスルホ
20 ニルオキシおよびエタンスルホニルオキシなどのC₁₋₇
アルカンスルホニルオキシ基を；アレーンスルホニルオ
キシ基とは、たとえば、ベンゼンスルホニルオキシ、ト
ルエンスルホニルオキシおよびナフタレンスルホニルオ
キシなどを；複素環式オキシ基とは、たとえば、チエニ
25 ルオキシ、フリルオキシ、オキサゾリルオキシ、イソオ

キサゾリルオキシ、チアゾリルオキシ、イミダゾリルオキシ、ピロリルオキシ、ピロリジニルオキシ、ピペリジニルオキシ、ピペラジニルオキシ、モルホリルオキシ、チオモルホリルオキシ、ピリジルオキシおよびピリミジ
5 ルオキシなどを；低級アルキルオキシカルボニル基とは、たとえば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニルおよびtert-ブトキシカルボニルなどのC₁₋₇アルキルオキシカルボニル基を；アリールカルボニル基とは、たとえば、ベンゾイルおよびナフト
10 イルなどを；ジ低級アルキルアミノカルボニル基とは、たとえば、ジメチルアミノカルボニルおよびジエチルアミノカルボニルなどのジ-C₁₋₇アルキルアミノカルボニル基；複素環式カルボニル基とは、たとえば、チエニルカルボニル、フリルカルボニル、オキサゾリルカルボ
15 ニル、イソオキサゾリルカルボニル、チアゾリルカルボニル、イミダゾリルカルボニル、ピロリルカルボニル、ピロリジニルカルボニル、ピペリジニルカルボニル、ピペラジニルカルボニル、モルホリルカルボニル、チオモルホリルカルボニル、ピリジルカルボニルおよびピリミジ
20 ルカルボニルなどの基を示す。

また、R、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅およびR₆の置換されていてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アルキルオキシ、シクロアルキル、アルアルキルオキシ、低級アシル、アリールカルボニル、
25 低級アルカンスルホニル、アレーンスルホニル、低級ア

ルキルチオ、低級アルキレン、低級アルケニレンまたは低級アルキルオキシカルボニル基の置換基としては、たとえば、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、低級アルキル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルオキシ基、低級アルケニルオキシ基、低級アルキニルオキシ基、シクロアルキルオキシ基、アルアルキルオキシ基、低級アルカンスルフィニル基、低級アルカンスルホニル基、カルバモイル基、カルバモイルオキシ基、チオカルバモイル基、チオカルバモイルオキシ基、スルファモイルオキシ基、アリール基、アリールオキシ基、アリールカルボニル基、複素環式基、複素環式オキシ基、複素環式カルボニル基、シアノ基およびアミノ基などが挙げられる。

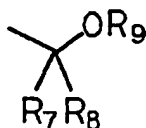
また、 R 、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 の置換されていてもよいアリール、アリールオキシもしくはアルアルキル基の置換基としては、たとえば、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、低級アルキル基、低級アルキルオキシ基、カルバモイルオキシ基、アレーンスルホニル基、アレーンスルホニルオキシ基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基および低級アルキルアミノ基などが挙げられる。

また、 R の置換されていてもよいカルバモイル基の置換基としては、たとえば、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロアルキル基、アミノ基、低級アルキルオキシ基、カルバモイル基および低級アルキルオキシカルボニル基などが挙げられる。

また、R の置換されていてもよいアミノ基の置換基としては、たとえば、低級アルキル基、低級アシル基、アリールカルボニル基および低級アルキルオキシカルボニル基などが挙げられる。

- 5 また、R、R₃ および R₄ の置換されていてもよい複素環式基の置換基としては、たとえば、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシ基、低級アルキル基、低級アルキルオキシ基、低級アルキルオキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、低級アルカンスルフィニル基、低級アルカンスルホニル基、カルバモイル基、カルバモイルオキシ基、アリール基、複素環式基、複素環式カルボニル基、シアノ基、アミノ基およびオキソ基などが挙げられる。
- 10

- また、R₄ の置換されていてもよい低級アルキル基としては、たとえば、式
- 15



- 20 「式中、R₇ および R₈ は、水素原子または置換されていてもよい低級アルキル基を；R₉ は、置換されていてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、アルアルキルまたはカルバモイル基を示す。」

- 25 で表わされる基も含む。

この場合、 R_1 および R_2 の置換されていてもよい低級アルキル基； R_3 の置換されていてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニルおよびシクロアルキル基の置換基としては、たとえば、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルキルオキシ基、アリール基、シアノ基およびアミノ基などが挙げられる。 R_4 の置換されていてもよいアルアルキル基の置換基としては、たとえば、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基およびニトロ基などが挙げられる。 R_5 の置換されていてもよいカルバモイル基の置換基としては、たとえば、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロアルキル基、アミノ基、低級アルキルオキシ基、カルバモイル基および低級アルキルオキシカルボニル基などが挙げられる。

15 R および $R_1 - R_5$ の各基は、それぞれ、上述した置換基の一種または二種以上で置換されていてもよい。

これらの置換基はさらにハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、アミノ基、低級アルキル基、低級アルキルオキシ基、低級アルキルオキシカルボニル基、低級アルキルアミノ基、ジ-低級アルキルアミノ基、アルアルキル基、シクロアルキル基、アリール基、ジ-低級アルキルアミノカルボニル基、アレーンスルホニルオキシ基またはカルバモイル基で置換されていてもよい。

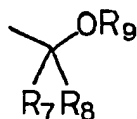
25 一般式 (I) の 1, 2-ベンゾイソオキサゾール誘導

体の塩としては、医薬として許容される塩であればよく、
 たとえば、塩酸、臭化水素酸、硫酸およびリン酸などの
 鉍酸との塩；ギ酸、酢酸、シュウ酸、フマル酸、マレイ
 ン酸、リンゴ酸および酒石酸などのカルボン酸との塩；
 5 アスパラギン酸およびグルタミン酸などの酸性アミノ酸
 との塩；並びにメタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、
 ヒドロキシベンゼンスルホン酸およびナフタレンスルホ
 ン酸などのスルホン酸との塩などの無機酸および有機酸
 との塩；ナトリウムまたはカリウムなどのアルカリ金属
 10 との塩などが挙げられる。

一般式（I）の1，2-ベンゾイソオキサゾール誘導
 体において、異性体（たとえば、光学異性体、幾何異性
 体および互変異性体など）が存在する場合、本発明化合
 物は、それら全ての異性体を包含し、また水和物、溶媒
 15 和物およびすべての結晶形を包含するものである。

一般式（I）の化合物において、Rが、水素原子また
 はハロゲン原子；R₁、R₂、R₃およびR₄が、水素
 原子；R₅が、水素原子または低級アルキル基；R₆が、
 低級アルキル基または式、

20



（式中、R₇およびR₈が、水素原子；R₉が、低級ア
 ルキル基またはカルバモイル基を示す。）で表わされる
 25 基である1，2-ベンゾイソオキサゾール誘導体または

その塩が好ましく、特に、3-(2-アミノ-3-カルバモイルオキシプロポキシ)-1, 2-ベンゾイソオキサゾールもしくはその塩または3-(2-アミノ-3-メトキシプロポキシ)-5-クロロ-1, 2-ベンゾイ
5 ソオキサゾールもしくはその塩が好ましい。

本発明化合物中の代表的化合物としては以下の化合物が挙げられる。

- ・ 3-(2-アミノ-3-メトキシプロポキシ)-5-クロロ-1, 2-ベンゾイソオキサゾール
- 10 ・ 3-(2-アミノ-3-メトキシプロポキシ)-5-ベンジルオキシ-1, 2-ベンゾイソオキサゾール
- ・ 3-(2-アミノ-3-カルバモイルオキシプロポキシ)-5-クロロ-1, 2-ベンゾイソオキサゾール
- ・ 3-(2-アミノ-3-カルバモイルオキシブトキシ)
15 シ)-5-クロロ-1, 2-ベンゾイソオキサゾール
- ・ 3-(2-アミノ-3-カルバモイルオキシプロポキシ)-5-ビニル-1, 2-ベンゾイソオキサゾール
- ・ 3-(2-アミノ-3-カルバモイルオキシプロポキシ)-5-ブチル-1, 2-ベンゾイソオキサゾール
- 20 ・ 3-(2-アミノ-3-カルバモイルオキシプロポキシ)-5-フェニル-1, 2-ベンゾイソオキサゾール
- ・ 3-(2-アミノ-3-カルバモイルオキシプロポキシ)-5, 7-ジクロロ-1, 2-ベンゾイソオキサゾール
- 25 ・ 3-(2-アミノ-3-カルバモイルオキシプロポキシ)

- シ) - 6 - クロロ - 1, 2 - ベンゾイソオキサゾール
・ 3 - (2 - アミノ - 3 - カルバモイルオキシプロポキシ)
シ) - 5 - ヨード - 1, 2 - ベンゾイソオキサゾール
・ 3 - (2 - アミノ - 3 - カルバモイルオキシプロポキシ)
5 シ) - 5 - ブロモ - 1, 2 - ベンゾイソオキサゾール
・ 3 - (2 - アミノ - 3 - カルバモイルオキシプロポキシ)
シ) - 1, 2 - ベンゾイソオキサゾール
・ 3 - (2 - アミノ - 3 - エチルカルバモイルオキシプロ
ロポキシ) - 5 - クロロ - 1, 2 - ベンゾイソオキサゾ
10 ール
・ 3 - (2 - アミノ - 3 - メチルチオプロポキシ) - 5
- クロロ - 1, 2 - ベンゾイソオキサゾール
・ 3 - (2 - アミノ - 2 - フェニルエトキシ) - 5 - ク
ロロ - 1, 2 - ベンゾイソオキサゾール
15 ・ 3 - [2 - アミノ - 2 - (4 - ジメチルアミノフェニ
ル) エトキシ] - 5 - クロロ - 1, 2 - ベンゾイソオキ
サゾール
・ 3 - [2 - アミノ - 2 - (3 - メトキシフェニル) エ
トキシ] - 5 - クロロ - 1, 2 - ベンゾイソオキサゾ
20 ル
・ 3 - [2 - アミノ - 2 - (4 - メトキシフェニル) エ
トキシ] - 5 - クロロ - 1, 2 - ベンゾイソオキサゾ
ール
・ 3 - [2 - アミノ - 2 - (3 - ピリジル) エトキシ]
25 - 5 - クロロ - 1, 2 - ベンゾイソオキサゾール

- ・ 3 - [2 - アミノ - 2 - (2 - チェニル) エトキシ]
- 5 - クロロ - 1 , 2 - ベンゾイソオキサゾール
- ・ 3 - [2 - アミノ - 2 - [5 - (2 - メチルチアゾリ
5 ル)] エトキシ] - 5 - クロロ - 1 , 2 - ベンゾイソオ
キサゾール
- ・ 3 - [2 - アミノ - 2 - [5 - (2 - アミノチアゾリ
ル)] エトキシ] - 5 - クロロ - 1 , 2 - ベンゾイソオ
キサゾール
- ・ 3 - (1 - アミノシクロプロピルメトキシ) - 5 - ク
10 ロロ - 1 , 2 - ベンゾイソオキサゾール
- ・ 3 - (1 - アミノシクロヘキシルメトキシ) - 5 - ク
ロロ - 1 , 2 - ベンゾイソオキサゾール
- ・ 3 - [2 - アミノ - 2 - (3 - ヒドロキシフェニル)
エトキシ] - 5 - クロロ - 1 , 2 - ベンゾイソオキサゾ
15 ール
- ・ 3 - [2 - アミノ - 2 - (3 - カルバモイルオキシフ
ェニル) エトキシ] - 5 - クロロ - 1 , 2 - ベンゾイソ
オキサゾール
- ・ 3 - [2 - アミノ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル)
20 エトキシ] - 5 - クロロ - 1 , 2 - ベンゾイソオキサゾ
ール
- ・ 3 - [2 - アミノ - 2 - (4 - カルバモイルオキシフ
ェニル) エトキシ] - 5 - クロロ - 1 , 2 - ベンゾイソ
オキサゾール
- 25 ・ 3 - (2 - アミノ - 2 - フェニルエトキシ) - 1 , 2

ーベンゾイソオキサゾール

・ 3 - [2 - アミノ - 2 - (4 - ジメチルアミノフェニル) エトキシ] - 1 , 2 - ベンゾイソオキサゾール

・ 3 - [2 - アミノ - 2 - (3 - メトキシフェニル) エ
5 トキシ] - 1 , 2 - ベンゾイソオキサゾール

・ 3 - [2 - アミノ - 2 - (4 - メトキシフェニル) エ
トキシ] - 1 , 2 - ベンゾイソオキサゾール

・ 3 - [2 - アミノ - 2 - (3 - ピリジル) エトキシ]
- 1 , 2 - ベンゾイソオキサゾール

10 ・ 3 - [2 - アミノ - 2 - (2 - チエニル) エトキシ]
- 1 , 2 - ベンゾイソオキサゾール

・ 3 - [2 - アミノ - 2 - [5 - (2 - メチルチアゾリ
ル)] エトキシ] - 1 , 2 - ベンゾイソオキサゾール

・ 3 - [2 - アミノ - 2 - [5 - (2 - アミノチアゾリ
15 ル)] エトキシ] - 1 , 2 - ベンゾイソオキサゾール

・ 3 - (1 - アミノシクロプロピルメトキシ) - 1 , 2
- ベンゾイソオキサゾール

・ 3 - (1 - アミノシクロヘキシルメトキシ) - 1 , 2
- ベンゾイソオキサゾール

20 ・ 3 - [2 - アミノ - 2 - (3 - ヒドロキシフェニル)
エトキシ] - 1 , 2 - ベンゾイソオキサゾール

・ 3 - [2 - アミノ - 2 - (3 - カルバモイルオキシフ
ェニル) エトキシ] - 1 , 2 - ベンゾイソオキサゾール

・ 3 - [2 - アミノ - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル)
25 エトキシ] - 1 , 2 - ベンゾイソオキサゾール

- ・ 3 - [2 - アミノ - 2 - (4 - カルバモイルオキシフェニル) エトキシ] - 1 , 2 - ベンゾイソオキサゾール
- ・ 3 - (2 - アミノペンチルオキシ) - 5 - クロロ - 1 , 2 - ベンゾイソオキサゾール
- 5 ・ 3 - (2 - アミノ - 3 - メチルブトキシ) - 5 - クロロ - 1 , 2 - ベンゾイソオキサゾール
- ・ 3 - (2 - アミノ - 3 - メタンスルフィニルプロポキシ) - 5 - クロロ - 1 , 2 - ベンゾイソオキサゾール
- ・ 3 - (2 - アミノ - 3 - メタンスルホニルプロポキシ) - 5 - クロロ - 1 , 2 - ベンゾイソオキサゾール
- 10 ・ 3 - (2 - アミノプロポキシ) - 5 - クロロ - 1 , 2 - ベンゾイソオキサゾール
- ・ 3 - (2 - アミノブトキシ) - 5 - クロロ - 1 , 2 - ベンゾイソオキサゾール
- 15 ・ 3 - (2 - アミノ - 4 - メチルペンチルオキシ) - 5 - クロロ - 1 , 2 - ベンゾイソオキサゾール
- ・ 3 - (2 - アミノ - 3 - メチルペンチルオキシ) - 5 - クロロ - 1 , 2 - ベンゾイソオキサゾール
- ・ 3 - (2 - アミノ - 3 , 3 - ジメチルブトキシ) - 5 - クロロ - 1 , 2 - ベンゾイソオキサゾール
- 20 ・ 3 - (2 - アミノ - 3 - フェニルプロポキシ) - 5 - クロロ - 1 , 2 - ベンゾイソオキサゾール
- ・ 3 - (2 - アミノ - 3 - フルオロプロポキシ) - 5 - クロロ - 1 , 2 - ベンゾイソオキサゾール
- 25 ・ 3 - (2 - アミノ - 3 - モルホリノプロポキシ) - 5

- クロロ - 1, 2 - ベンゾイソオキサゾール
- ・ 3 - (2 - アミノ - 4 - メトキシブトキシ) - 5 - ク
- ロロ - 1, 2 - ベンゾイソオキサゾール
- ・ 3 - (2 - アミノ - 4 - メチルチオブトキシ) - 5 -
- 5 クロロ - 1, 2 - ベンゾイソオキサゾール
- ・ 3 - (2 - アミノ - 3 - カルバモイルプロポキシ) -
- 5 - クロロ - 1, 2 - ベンゾイソオキサゾール
- ・ 3 - (2 - アミノ - 3 - ピペリジノカルボニルプロポ
- キシ) - 5 - クロロ - 1, 2 - ベンゾイソオキサゾール
- 10 ・ 3 - (2 - アミノ - 4 - カルバモイルブトキシ) - 5
- クロロ - 1, 2 - ベンゾイソオキサゾール
- ・ 3 - (2 - アミノペンチルオキシ) - 5 - メチル - 1,
- 2 - ベンゾイソオキサゾール
- ・ 3 - (2 - アミノペンチルオキシ) - 5 - メトキシ -
- 15 1, 2 - ベンゾイソオキサゾール
- ・ 3 - (2 - アミノプロポキシ) - 1, 2 - ベンゾイソ
- オキサゾール
- ・ 3 - (2 - アミノブトキシ) - 1, 2 - ベンゾイソオ
- キサゾール
- 20 ・ 3 - (2 - アミノペンチルオキシ) - 1, 2 - ベンゾ
- イソオキサゾール、
- ・ 3 - (2 - アミノ - 3 - メチルブトキシ) - 1, 2 -
- ベンゾイソオキサゾール
- ・ 3 - (2 - アミノ - 3 - メチルチオプロポキシ) - 1,
- 25 2 - ベンゾイソオキサゾール

- ・ 3 - (2 - アミノ - 3 - メタンスルフィニルプロポキシ) - 1, 2 - ベンゾイソオキサゾール
- ・ 3 - (2 - アミノ - 3 - メタンスルホニルプロポキシ) - 1, 2 - ベンゾイソオキサゾール
- 5 ・ 3 - (2 - アミノ - 4 - メチルペンチルオキシ) - 1, 2 - ベンゾイソオキサゾール
- ・ 3 - (2 - アミノ - 3 - メチルペンチルオキシ) - 1, 2 - ベンゾイソオキサゾール
- ・ 3 - (2 - アミノ - 3, 3 - ジメチルブトキシ) - 1, 2 - ベンゾイソオキサゾール
- 10 ・ 3 - (2 - アミノ - 3 - フェニルプロポキシ) - 1, 2 - ベンゾイソオキサゾール
- ・ 3 - (2 - アミノ - 3 - フルオロプロポキシ) - 1, 2 - ベンゾイソオキサゾール
- 15 ・ 3 - (2 - アミノ - 3 - モルホリノプロポキシ) - 1, 2 - ベンゾイソオキサゾール
- ・ 3 - (2 - アミノ - 4 - メトキシブトキシ) - 1, 2 - ベンゾイソオキサゾール
- ・ 3 - (2 - アミノ - 4 - メチルチオブトキシ) - 1, 2 - ベンゾイソオキサゾール
- 20 ・ 3 - (2 - アミノ - 3 - カルバモイルプロポキシ) - 1, 2 - ベンゾイソオキサゾール
- ・ 3 - (2 - アミノ - 3 - ピペリジノカルボニルプロポキシ) - 1, 2 - ベンゾイソオキサゾール
- 25 ・ 3 - (2 - アミノ - 4 - カルバモイルブトキシ) - 1,

- 2 - ベンゾイソオキサゾール
- ・ 3 - (2 - アミノ - 2 - メチルプロポキシ) - 5 - ク
ロロ - 1, 2 - ベンゾイソオキサゾール
 - ・ 3 - (2 - アミノ - 2 - メチルプロポキシ) - 1, 2
5 - ベンゾイソオキサゾール
 - ・ 3 - [2 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシ - 5 - イソ
オキサゾリル) プロポキシ] - 5 - クロロ - 1, 2 - ベ
ンゾイソオキサゾール
 - ・ 3 - [2 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシ - 5 - イソ
10 オキサゾリル) プロポキシ] - 1, 2 - ベンゾイソオキ
サゾール
 - ・ 3 - (2 - アミノ - 2 - エチルブトキシ) - 5 - クロ
ロ - 1, 2 - ベンゾイソオキサゾール
 - ・ 3 - (2 - アミノ - 2 - メチルブトキシ) - 5 - クロ
15 ロ - 1, 2 - ベンゾイソオキサゾール
 - ・ 3 - (2 - アミノ - 2 - メチルブトキシ) - 5 - ブロ
モ - 1, 2 - ベンゾイソオキサゾール
 - ・ 3 - (2 - アミノ - 2 - メチルプロポキシ) - 5 - n
- ブチル - 1, 2 - ベンゾイソオキサゾール
 - 20 ・ 3 - (2 - アミノ - 2 - メチルプロポキシ) - 5 - フ
ルオロ - 1, 2 - ベンゾイソオキサゾール
 - ・ 3 - (2 - アミノ - 2 - メチルプロポキシ) - 5 - ベ
ンジルオキシ - 1, 2 - ベンゾイソオキサゾール
 - ・ 3 - (2 - アミノ - 2 - メチルブトキシ) - 1, 2 -
25 ベンゾイソオキサゾール

・ 3 - (2 - アミノ - 2 - エチルブトキシ) - 1 , 2 -
ベンゾイソオキサゾール

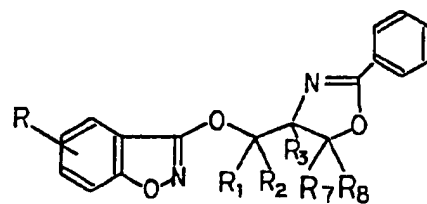
産業上の生産方法

つぎに一般式 (I) の 1 , 2 - ベンゾイソオキサゾール
5 ル誘導体またはその塩の製法について説明する。

一般式 (I) の 1 , 2 - ベンゾイソオキサゾール誘導
体またはその塩は、自体公知の方法、たとえば、つぎに
示す製法によって製造することができる。

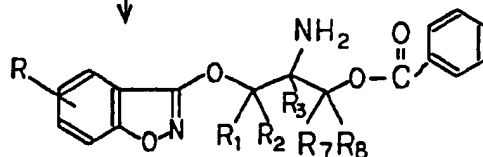
製法 1

5



(II)

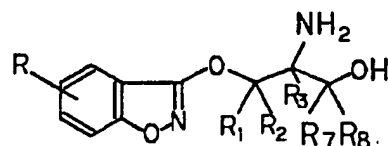
酸



10

(I a) またはその塩

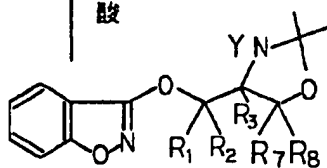
塩基



15

(I b) またはその塩

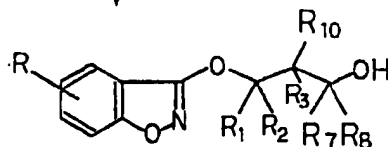
酸



(III)

20

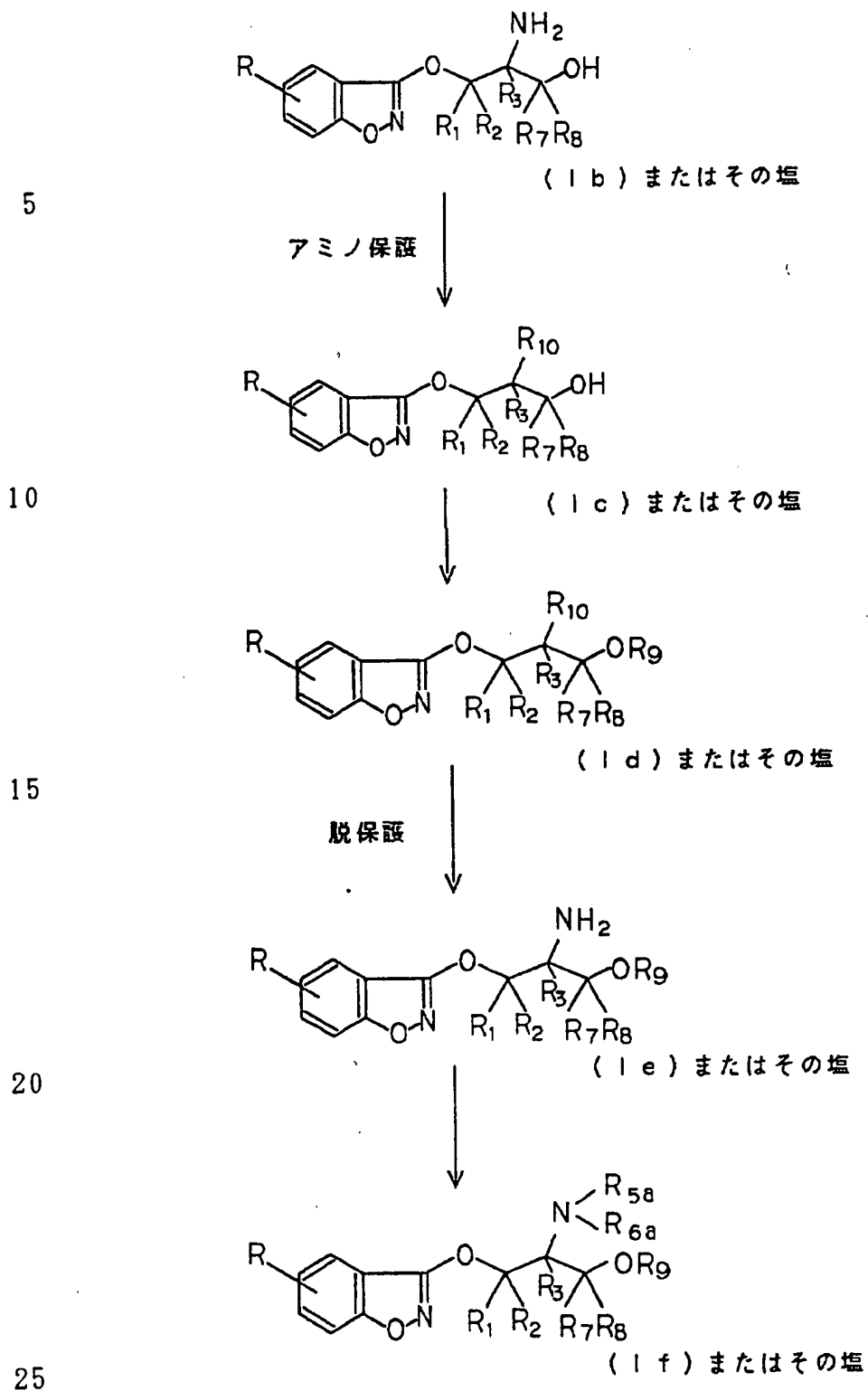
酸



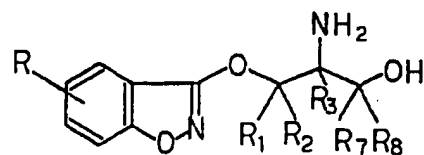
(I c) またはその塩

25

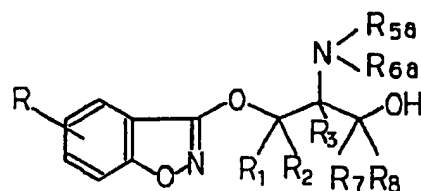
製法 2



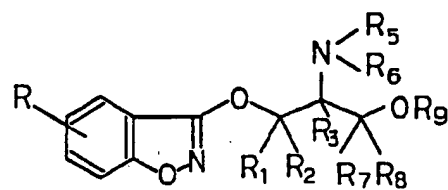
製法 3



(1b) またはその塩

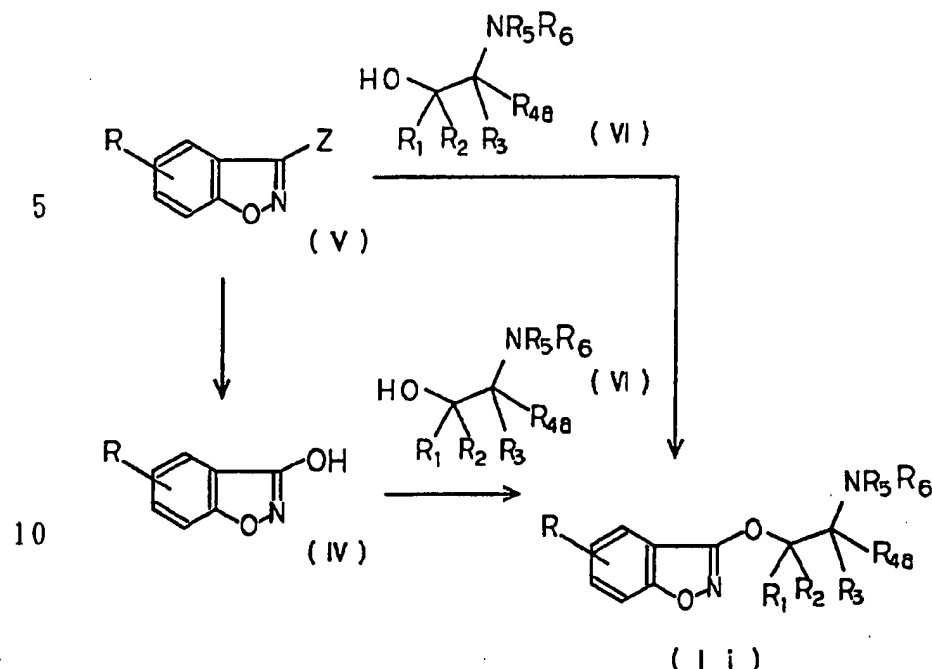


(1g) またはその塩



(1h) またはその塩

製法 4



「式中、 R 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 および R_9 は、それぞれ、前記したと同様の意味を
 15 有し、 R_{4a} は、前記した R_4 の置換基のうち、低級アル
 キルオキシ、低級アルケニルオキシ、低級アルキニルオ
 キシ、シクロアルキルオキシ、アルアルキルオキシおよ
 びカルバモイルオキシ基で置換された低級アルキル基以
 外の基を； R_{5a} および R_{6a} は、それぞれ、 R_5 および
 20 R_6 と同様の基を示すが、一方は、水素原子以外の基を；
 R_{10} は、保護されたアミノ基を； Y は、アミノ基の保護
 基を； Z は、脱離基を示す。」

R_{10} の保護されたアミノ基の保護基および Y のアミノ
 基の保護基としては、通常用いられる保護基が挙げられ、
 25 具体的には、プロテクティブ・グループス・イン・オー

ガニック・シンセシス・セカンド・エディション

(Protective Groups in Organic Synthesis Second Edition) [セオドラ・ダブリュー・グリーン

(Theodora W. Greene), ジョン・ウィリー・アンド・サ

5 ンズ・インコーポレイティド(John Wiley & Sons,

Inc.)] に記載された保護基が挙げられる。好ましくは、

塩基、酸または接触還元により脱離しうる基である低級

アルキルオキシカルボニル基；アルアルキルオキシカル

ボニル基、たとえば、ベンジルオキシカルボニル基な

10 ど；アルアルキル基；アルキリデン基、たとえば、メチ

リデンおよびエチリデン基など；アルアルキリデン基、

たとえば、ベンジリデン基など；低級アシル基、たと

えば、ホルミルおよびアセチル基などが挙げられる。

Zの脱離基としては、ハロゲン原子、低級アルカンス

15 ルホニルオキシ基およびアレーンスルホニルオキシ基な

どが挙げられる。

一般式 (Ia)、(Ib)、(Id)、(Ie)、(If)、

(Ih) および (Ii) の化合物の塩としては、一般式 (I)

の化合物の塩で説明したと同様の塩が挙げられ、一般式

20 (Ic) の塩としては、ナトリウムまたはカリウムなどの

アルカリ金属との塩が挙げられ、さらに一般式 (Ig) の

塩としては、一般式 (I) および (Ic) の化合物の塩で

説明したと同様の塩が挙げられる。

ついで、各製法について説明する。

25 1. 製法 1

一般式 (II) または (III) の化合物を、水の存在下、溶媒の存在下または不存在下で酸と反応させることにより、それぞれ一般式 (I a) もしくは (I b) の化合物またはそれらの塩を得る。

- 5 この反応に使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、たとえば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、エチレングリコールおよびエチレングリコールモノメチルエーテルなどのアルコール類；ベンゼンおよびトルエンなどの芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルムおよび 1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルおよび 1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル類；酢酸エチルおよび酢酸ブチルなどのエステル類；並びにアセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、スルホランおよびヘキサメチルリン酸トリ
10 アミドなどの非プロトン性極性溶媒類などが挙げられ、また、これらの溶媒を 1 種または 2 種以上混合して使用
15 してもよい。

- この反応に使用される酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸およびリン酸などの鉱酸；ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸およびトリクロロ酢酸などのカルボン酸；メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ヒドロキシベンゼン
20 スルホン酸およびナフタレンスルホン酸などのスルホン

酸；塩化アルミニウム、塩化第二鉄、四塩化チタンおよび三フッ化ホウ素などのルイス酸などの無機酸および有機酸が挙げられる。

この反応において、酸の使用量は一般式 (II) または
5 (III) の化合物に対して 1.0 - 30 倍モルである。また、この反応は、0 - 100 °C で、10 分 - 24 時間実施すればよい。

(2) 一般式 (I a) の化合物を水の存在下または不存在下、および溶媒の存在下または不存在下で塩基と反応
10 させることにより、一般式 (I b) の化合物またはその塩を得ることができる。

この反応に使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、たとえば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、エチレングリ
15 コールおよびエチレングリコールモノメチルエーテルなどのアルコール類；ベンゼンおよびトルエンなどの芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルムおよび 1, 2 - ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルおよび
20 1, 2 - ジメトキシエタンなどのエーテル類；並びにアセトニトリル、ジメチルスルホキシドおよびスルホランなどの非プロトン性極性溶媒類などが挙げられ、また、これらの溶媒を 1 種または 2 種以上混合して使用してもよい。

25 また、この反応に使用される塩基としては、たとえば、

水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウムおよび炭酸カリウムなどの無機塩基類；並びにナトリウムメチラート、ナトリウムエチラートおよびカリウム-tert-ブチラートなどのアルコラート類などが挙げられる。

この反応において、塩基の使用量は一般式 (I a) の化合物に対して 1.0 - 30 倍モルである。また、この反応は、0 - 100 °C で、10 分 - 24 時間実施すればよい。

- 10 (3) 一般式 (III) の化合物を、水の存在下、溶媒の存在下または不存在下で酸と反応させることにより一般式 (I c) の化合物またはその塩を得る。

この反応に使用される溶媒および酸としては、前記の 1 (1) で説明したと同様のものが挙げられる。

- 15 この反応において、酸の使用量は一般式 (III) の化合物に対して 1.0 - 30 倍モルである。また、この反応は、-30 - 100 °C で、10 分 - 24 時間実施すればよい。

2. 製法 2 および 3

- 20 (1) 一般式 (I b) の化合物またはその塩を、溶媒および酸または塩基の存在下または不存在下で、相当する酸ハロゲン化物、酸無水物、アルアルキルハライド、アルデヒドまたはケトンと反応させることにより、一般式 (I c) の化合物またはその塩を得る。

- 25 この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を

及ぼさないものであればよく、たとえば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、エチレングリコールおよびエチレングリコールモノメチルエーテルなどのアルコール類；ベンゼンおよびトルエンなどの芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルムおよび1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルおよび1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル類；酢酸エチルおよび酢酸ブチルなどのエステル類；並びにアセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、スルホランおよびヘキサメチルリン酸トリアミドなどの非プロトン性極性溶媒類などが挙げられ、これらの溶媒を1種または2種以上混合して使用してもよい。

この反応で必要に応じて使用される酸または塩基としては、たとえば、塩酸、酢酸、メタンスルホン酸およびp-トルエンスルホン酸などのプロトン酸類；三フッ化ホウ素および四塩化チタンなどのルイス酸類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウムおよび炭酸カリウムなどの無機塩基類；並びにトリエチルアミン、N-メチルモルホリン、N, N-ジメチルアニリン、ジイソプロピルアミン、ピリジンおよびN, N-ジメチルアミノピリジンなどのアミン類などが挙げられる。

この反応で使用される酸ハロゲン化物、酸無水物、ア

ルアルキルハライド、アルデヒドまたはケトンの量は、
一般式 (I b) の化合物またはその塩に対して 1.0 -
3.0 倍モルであり、必要に応じて使用される酸または塩
基の使用量は、一般式 (I b) の化合物またはその塩に
5 対して 0.1 - 3.0 倍モルである。また、この反応の反応
温度および反応条件は特に限定されないが、通常、
- 50 - 100 °C で、10 分 - 24 時間実施すればよい。
(2) (a) 一般式 (I b)、(I c) もしくは (I g)
の化合物またはそれらの塩を、溶媒の存在下または不存
10 在下で、式 R, Z (式中、R, および Z は、前記したと
同様の意味を有する。) で表わされる化合物と反応させ
ることにより、一般式 (I d) もしくは (I h) の化合
物またはそれらの塩を、それぞれ得る。

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を
15 及ぼさないものであればよく、たとえば、ベンゼンおよ
びトルエンなどの芳香族炭化水素類；塩化メチレン、ク
ロロホルムおよび 1, 2 - ジクロロエタンなどのハロゲ
ン化炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジ
エチルエーテルおよび 1, 2 - ジメトキシエタンなどの
20 エーテル類；酢酸エチルおよび酢酸ブチルなどのエステ
ル類；並びにアセトニトリル、N, N - ジメチルホルム
アミド、N, N - ジメチルアセトアミド、N - メチルピ
ロリドン、ジメチルスルホキシド、スルホランおよびヘ
キサメチルリン酸トリアミドなどの非プロトン性極性溶
25 媒類などが挙げられ、これらの溶媒を 1 種または 2 種以

上混合して使用してもよい。

この反応は塩基の存在下に行うことが好ましく、使用される塩基としては、たとえば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドおよびカリウム tert-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコラート類または水素化ナトリウムなどの金属水素化物などが挙げられ、その使用量は、一般式 (I b)、(I c) もしくは (I g) の化合物またはそれらの塩に対して、それぞれ、1.0 - 5.0 倍モルである。

10 この反応で使用される式 R、Z で表わされる化合物の使用量は、一般式 (I b)、(I c) もしくは (I g) の化合物またはそれらの塩に対して、それぞれ、1.0 - 3.0 倍モルである。また、この反応の反応温度および反応条件は特に限定されないが、通常、0 - 100℃で、
15 10分 - 24時間実施すればよい。

(b) 一般式 (I c) もしくは (I g) の化合物またはそれらの塩を、溶媒の存在下または不存在下でイソシアナート類と反応させることにより、R₁ が置換されていてもよいカルバモイル基である一般式 (I d) もしくは
20 (I h) の化合物またはそれらの塩を、それぞれ得る。

この反応で使用される溶媒としては、前記の 2 (2) (a) で説明したと同様のものが挙げられる。

この反応で使用されるイソシアナート類としては、通常のカルバモイル化剤であればよく、たとえば、イソシア
25 アン酸ナトリウムおよびクロロスルホニル、トリクロロ

アセチル、トリメチルシリル、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニルまたはシクロアルキル基などで置換されたイソシアナート類などが挙げられる。

この反応で使用されるイソシアナート類の量は、一般式 (I c) もしくは (I g) の化合物またはそれらの塩に対して、それぞれ、1.0 - 3.0 倍モルである。また、この反応の反応温度および反応条件は特に限定されないが、通常、-50 - 100 °C で、10 分 - 24 時間実施すればよい。

10 (c) 一般式 (I c) もしくは (I g) の化合物またはそれらの塩を、溶媒および塩基の存在下または不存在下で、ホスゲン、ジホスゲンまたはトリホスゲンと反応させた後、さらにアミン類、たとえば、ヒドラジノカルバジン酸低級アルキルエステル並びに低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロアルキル基
15 または低級アルキルオキシ基で置換されたアミンなどと溶媒および塩基の存在下または不存在下で反応させることにより、R₉ が置換されたカルバモイル基である一般式 (I d) もしくは (I h) の化合物またはそれらの塩
20 を、それぞれ得る。

この反応で使用される溶媒としては、前記の 2 (2) (a) で説明したと同様のものが挙げられる。

この反応で必要に応じて使用される塩基としては、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、N, N-ジメチルアニリン、ピリジンおよび N, N-ジメチルアミノ
25

ピリジンなどのアミン類などが挙げられる。この反応で必要に応じて使用される塩基の使用量は、一般式 (I c) もしくは (I g) の化合物またはそれらの塩に対して、それぞれ、1.0 - 3.0 倍モルである。

- 5 この反応で使用されるホスゲン、ジホスゲンまたはトリホスゲンおよびアミン類の使用量は、一般式 (I c) もしくは (I g) の化合物またはそれらの塩に対して、それぞれ、1.0 - 3.0 倍モルである。また、この反応の
- 10 - 50 - 100 °C で、10 分 - 24 時間実施すればよい。
- (d) 一般式 (I c) もしくは (I g) の化合物またはそれらの塩を、溶媒の存在下または不存在下で、クロロカルボニルイソシアナートと反応させた後、アンモニアまたは低級アルコールと、溶媒および塩基の存在下または
- 15 不存在下で反応させることにより、R₃ が置換されたカルバモイル基である一般式 (I d) もしくは (I h) の化合物またはそれらの塩を、それぞれ得る。

 この反応で使用される溶媒および塩基は、前記の 2 (2) (a) で説明したと同様の溶媒および塩基が挙げ

20 られる。

- この反応で使用されるクロロカルボニルイソシアナートおよびアンモニアまたは低級アルコールの使用量は、一般式 (I c) もしくは (I g) の化合物またはそれらの塩に対して、それぞれ 1.0 - 3.0 倍モルである。また、
- 25 この反応の反応温度および反応条件は特に限定されない

が、通常、 $-50-100^{\circ}\text{C}$ で、10分-24時間実施すればよい。

(3) 一般式(I d)の化合物またはその塩を、水の存在下または不存在下および溶媒の存在下または不存在下
5 で酸もしくは塩基と反応させるかまたは接触還元することにより、一般式(I e)の化合物またはその塩を得る。

この反応で使用する溶媒としては、酸と反応させる場合、前記の2(1)と同様のものが挙げられる。また、
塩基と反応させる場合は、たとえば、メタノール、エタ
10 ノール、プロパノール、ブタノール、イソプロピルアルコール、エチレングリコールおよびエチレングリコールモノメチルエーテルなどのアルコール類；ベンゼンおよびトルエンなどの芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルムおよび1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン
15 化炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルおよび1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル類；並びにアセトニトリル、ジメチルスルホキシドおよびスルホランなどの非プロトン性極性溶媒類などが挙げられ、これらの溶媒を1種または2種以上混合
20 して使用してもよい。また、接触還元する場合は、たとえば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、イソプロピルアルコール、エチレングリコールおよびエチレングリコールモノメチルエーテルなどのアルコール類；酢酸のようなカルボン酸類；並びにテトラヒ
25 ドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルおよび1,

2-ジメトキシエタンなどのエーテル類などが挙げられ、これらの溶媒を1種または2種以上混合して使用してもよい。

この反応で使用される酸としては、塩酸、臭化水素酸、
5 硫酸およびリン酸などの鉱酸；ギ酸、酢酸、トリフルオ
ロ酢酸およびトリクロロ酢酸などのカルボン酸；メタン
スルホン酸、トルエンスルホン酸、ヒドロキシベンゼン
スルホン酸およびナフタレンスルホン酸などのスルホン
酸；塩化アルミニウム、塩化第二鉄、四塩化チタンおよ
10 び三フッ化ホウ素などのルイス酸などの無機酸および有
機酸が挙げられ、塩基としては、水酸化ナトリウム、水
酸化カリウム、炭酸ナトリウムおよび炭酸カリウムなど
の無機塩基類；並びにナトリウムメトキシド、ナトリウ
ムエトキシドおよびカリウム tert-ブトキシドなどのア
15 ルカリ金属アルコラート類などが挙げられる。また、接
触還元触媒としてはパラジウム炭素および白金などが
挙げられる。

この反応で使用される酸または塩基の使用量は、一般
式 (I d) の化合物またはその塩に対して0.1 - 30倍
20 モルであり、接触還元で使用される触媒の使用量は、通
常の触媒量である。また、この反応の反応温度および反
応条件は特に限定されないが、通常、0 - 100℃で、
10分 - 24時間実施すればよい。

(4) 一般式 (I e) もしくは (I b) の化合物または
25 それらの塩を、溶媒および酸または塩基の存在下または

不存在下で、式 $R_{5.1}Z$ または $R_{5.2}Z$ (式中、 $R_{5.1}$ 、 $R_{5.2}$ および Z は、それぞれ、前記したと同様の意味を有する。) で表わされる化合物と反応させるかまたは相当する酸ハロゲン化物、酸無水物、アルデヒドもしくはケ
5 トンと反応させ、所望により還元することにより、それぞれ一般式 (I f) もしくは (I g) の化合物またはそれらの塩を得る。

この反応で使用される溶媒および酸または塩基としては、前記の 2 (1) で説明したと同様のものが挙げられ
10 る。

この反応で使用される還元剤としては、ジボラン、水素化アルミニウムリチウム、ナトリウムボロハイドライドおよびナトリウムシアノボロハイドライドなどが挙げられる。

15 この反応で使用される式 $R_{5.1}Z$ および $R_{5.2}Z$ で表わされる化合物、酸ハロゲン化物、酸無水物、アルデヒド、ケトンまたは所望により使用される還元剤の使用量は、一般式 (I e) もしくは (I b) の化合物またはそれらの塩に対して、1.0 - 3.0 倍モルであり、酸または塩基
20 の量は、一般式 (I e) もしくは (I b) の化合物またはそれらの塩に対して、0.1 - 3.0 倍モルである。また、この反応の反応温度および反応条件は特に限定されないが、通常、-50 - 100 °C で、10 分 - 24 時間実施すればよい。

25 3. 製法 4

(1) 一般式(V)の化合物を、溶媒の存在下または不存在下に、一般式(VI)の化合物のナトリウムまたはカリウムなどのアルカリ金属塩と反応させることにより一般式(I i)の化合物を得る。

- 5 この反応で使用される溶媒としては、前記の2(2)(a)で説明したと同様のものが挙げられる。

この反応で使用される一般式(VI)の化合物のアルカリ金属塩の使用量は、一般式(V)の化合物に対して、1.0 - 3.0 倍モルである。また、この反応の反応温度お
10 よび反応条件は特に限定されないが、通常、0 - 150℃で、10分 - 24時間実施すればよい。

- (2) 一般式(IV)の化合物を溶媒、アゾジカルボン酸エステルおよび有機リン化合物などの存在下、一般式(VI)の化合物とミツノブ反応(光延反応)させること
15 により一般式(I i)の化合物またはその塩を得る。

この反応で使用されるアゾジカルボン酸エステルとしては、アゾジカルボン酸のC₁₋₆。アルキルエステル、アリールエステルおよびアルアルキルエステルなどが挙げられる。

- 20 この反応で使用される有機リン化合物としては、トリC₁₋₆。アルキルホスフィン、トリアリールホスフィンおよびトリアルアルキルホスフィンなどが挙げられる。

この反応で使用される溶媒としては、前記の2(2)(a)と同様のものが挙げられる。

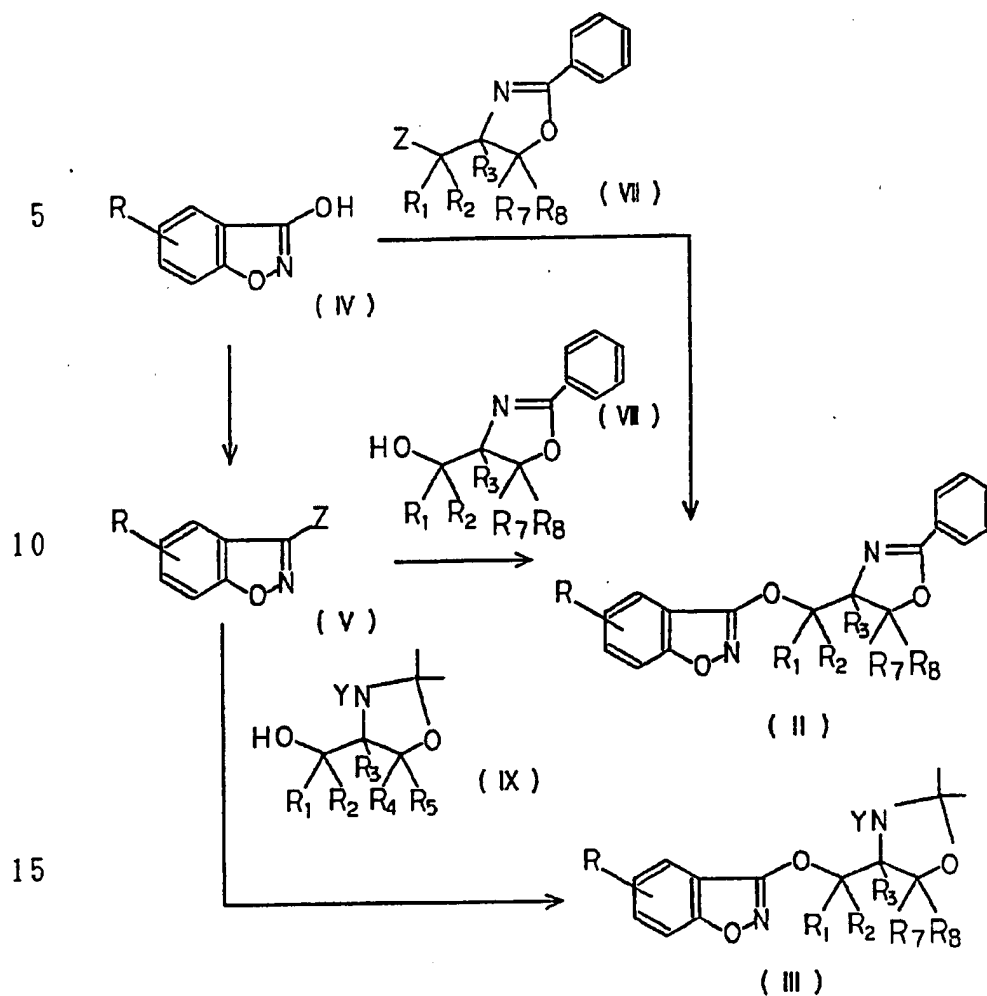
- 25 この反応で使用される一般式(VI)の化合物の使用量

は、一般式 (IV) の化合物に対して、1.0 - 3.0 倍モルであり、アゾジカルボン酸エステルおよび有機リン化合物の使用量は、一般式 (IV) の化合物に対してそれぞれ、1.0 - 3.0 倍モルである。また、この反応の反応温度および反応条件は特に限定されないが、通常、0 - 100℃で、10分 - 24時間実施すればよい。

また、一般式 (I) の 1, 2-ベンゾイソオキサゾール誘導体またはその塩を、たとえば、置換反応、付加反応、脱離反応、還元反応、酸化反応、脱水反応および加水分解反応など自体公知の反応を組み合わせることによって、他の一般式 (I) の 1, 2-ベンゾイソオキサゾール誘導体またはその塩に変換することもできる。

本発明化合物を製造するための原料である一般式 (II) および一般式 (III) の化合物またはそれらの塩は、自体公知の方法、たとえば、つぎに示す方法によって製造することができる。

方法 1



「式中、R、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₇、R₈、YおよびZは、それぞれ、前記したと同様の意味を有する。」

一般式 (IV) および (V) の化合物は、たとえば、ケミッシュェ・ベリヒテ (Chem. Ber.) 第 100 巻、第 954 - 960 頁および第 3326 - 3330 頁 (1967 年) などに記載の方法または自体公知の方法などにより製造することができる。

一般式 (VIII) の化合物は、たとえば、ザ・ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.) 第 48 巻、第 1197-1202 頁 (1983 年) に記載の方法または自体公知の方法などにより製造することができる。

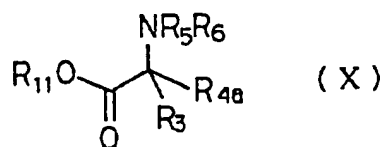
一般式 (VII) の化合物は、たとえば、一般式 (VIII) の化合物を、ハロゲン化剤またはスルホン化剤と反応させることにより得ることができる。

一般式 (II) の化合物は、一般式 (V) の化合物を、
10 一般式 (VIII) の化合物のナトリウムまたはカリウムなどの金属塩と反応させるか、または一般式 (IV) の化合物のナトリウムまたはカリウムなどの金属塩を、一般式 (VII) の化合物と反応させることにより得ることができる。

15 一般式 (IX) の化合物は、たとえば、ザ・ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.) 第 52 巻、第 2361-2364 頁 (1987 年) に記載の方法または自体公知の方法などにより製造することができる。

20 一般式 (III) の化合物は、一般式 (V) の化合物を、一般式 (IX) の化合物のナトリウムまたはカリウムなどの金属塩と反応させることにより得ることができる。

また、一般式 (VI) の化合物またはその塩は、たとえば一般式



5 「式中、 R_3 、 R_{4a} 、 R_5 および R_6 は、それぞれ、前記したと同様の意味を有し、 R_{11} は、水素原子または低級アルキル基を示す。」

で示される化合物またはその塩より、たとえば、テトラヘドロン・レターズ (Tetrahedron Letters) 第33巻、第
 10 5517-5518頁(1992年)に記載の方法またはケミカル・アンド・ファーマセティカル・ブレチン (Chem. Pharm. Bull.) 第30巻、第1921-1924頁 (1982年) などに記載の方法または自体公知の方法などにより製造することができる。

15 上述した本発明化合物の製造法および原料化合物の製造法において、一般式 (II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX) および (X) の化合物並びにそれらの塩において、異性体 (たとえば、光学異性体、幾何異性体および互変異性体など)
 20 が存在する場合、それらの異性体を用いることもできる。

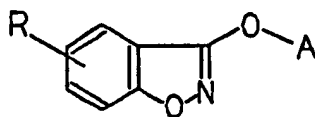
以上、説明した本発明化合物の製造法および原料化合物の製造法において、反応部位以外に、アミノ基およびヒドロキシル基などの活性基を有する場合、予めこれらの基を常法にて保護しておき、反応後常法にて脱離して
 25 もよい。

また、反応終了後、単離することなく、そのままつぎの反応に用いることができる。

また、反応目的物は、抽出、晶出およびカラムクロマトグラフィーなどの通常の方法によって単離精製することができ

つぎに、本発明の代表的化合物（表 A - E）の薬理作用について述べる。なお、表 A - E 中の R および A は、それぞれ、次式

10



で表わされる化合物の置換基を示す。また、表 A - E で使用される略号は、つぎの意味を有する。

Ph ; フェニル基

15 n-Bu ; n-ブチル基

さらにまた、以下の試験に用いた被験化合物は、塩酸塩である。また、以下の試験に用いた被験化合物 No. は実施例の番号を示す。

表 A

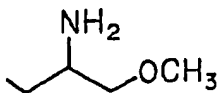
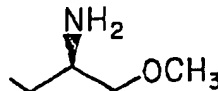
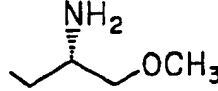
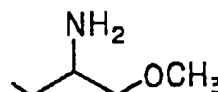
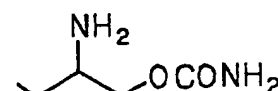
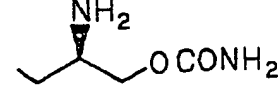
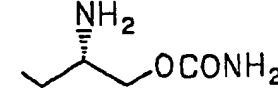
	No.	R	A
5	39	5, Cl	
	40	5, Cl	
10	41	5, Cl	
	42	5, -OCH ₂ Ph	
15	47	5, Cl	
	48	5, Cl	
20	49	5, Cl	

表 B

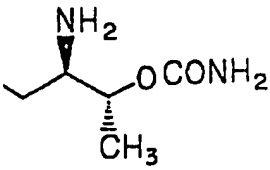
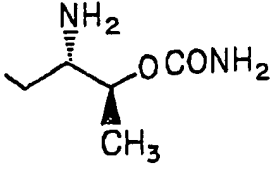

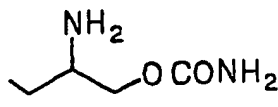
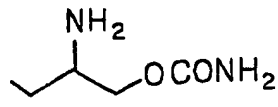
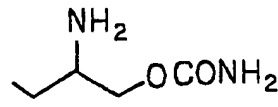
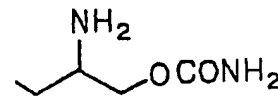
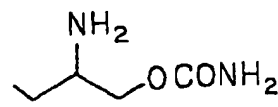
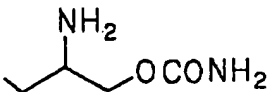
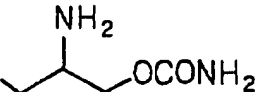
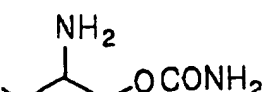

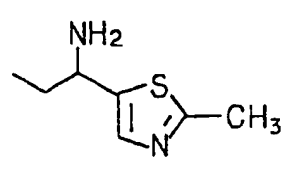
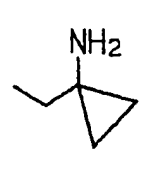
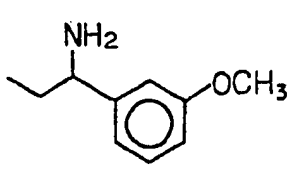
	No.	R	A
5	50	5, Cl	
	51	5, Cl	
10	53	5, 	
	56	5, n-Bu	
15	57	5, Ph	
	58	5, Cl 7, Cl	
20	59	6, Cl	

表 C

	No.	R	A
5	67	5, I	
	73	5, Br	
10	74	H	
	86	5, Cl	

15

表 D

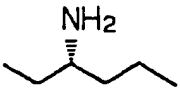
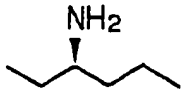
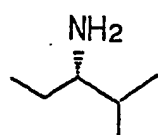
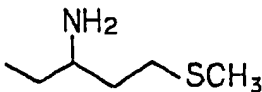
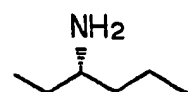
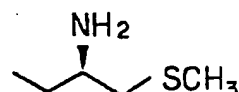
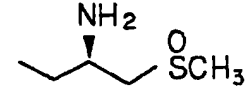
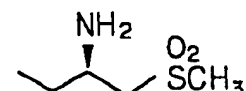
No.	R	A
100	5, Cl	 <chem>CC(C)C(N)c1cc(C)ns1</chem>
101	5, Cl	 <chem>CC(C)(N)C1CC1</chem>
105	5, Cl	 <chem>CC(C)C(N)c1ccc(OC)cc1</chem>

5

10

15

表 E

	No.	R	A
5	117	5, Cl	
	118	5, Cl	
10	119	5, Cl	
	127	5, Cl	
15	133	5, Cl	
	138	5, Cl	
	140	5, Cl	
20	141	5, Cl	

1. [脳低酸素保護作用]

試験方法は、アーキープス・インターナショナル・ド
・ファーマコダイナミィ・エ・ド・セラピー (Arch. Int.
Pharmacodyn.) 第 139 巻、第 67-74 頁 (1962 年) の記載の
5 方法に準じて行った。すなわち、1 群 8 匹の ICR 系雄
性マウス (4 週齢) に、蒸留水に溶解または 0.5 %
(W/V) メチルセルロース溶液に懸濁させた被験化合物 10
mg/kg、30mg/kg および 100mg/kg を経口投与し、1 時間
後にマウスをガラス容器に入れ、これに 4 % 酸素および
10 96 % 窒素からなる混合気体を 5l/min で通気し、マウスが
死亡するまでの時間を測定した。延命効果は、蒸留水ま
たは 0.5 % (W/V) メチルセルロース溶液のみを経口投与
したマウスが死亡するまでの時間を 100 として算出した。
その結果を表 1 に示す。

表 1

	被 験 化 合 物	延 命 効 果
	39	190
	40	185
5	41	209
	42	178
	47	182
	48	183
	49	202
10	51	195
	53	174
	67	172
	73	170
	100	159**
15	101	171*
	105	201**
	117	195
	118	223
	119	189
20	127	162*
	133	175
	138	211*
	140	184*
	141	186*

注) * は、30mg/kg 投与時の値
** は、100mg/kg 投与時の値

2. [脳虚血マウスの生存時間に対する作用]

試験方法は、日薬理誌、第87巻、第427-434頁(1986年)に記載の方法に準じて行った。すなわち、1群10-15匹のICR系雄性マウス(8-9週齢)の一侧総頸動脈を結紮する。翌日、蒸留水に溶解または0.5%(W/V)メチルセルロース溶液に懸濁させた被験化合物を経口投与し、1時間後にもう一侧の総頸動脈を結紮し、脳虚血状態とする。そしてマウスが脳虚血に基づく痙攣を起こして死亡するまでの時間を測定した。延命効果は蒸留水または0.5%メチルセルロース溶液のみを経口投与したマウスの生存時間を100として算出した。その結果を表2に示す。

表 2

被験化合物	投与量(mg/kg)	生存時間(%)
39	30	163
47	100	174

3. [中大脳動脈一時虚血ラットの神経症状軽減作用]

試験方法は、脳卒中、第8巻、第1-8頁(1986年)に記載の方法に準じて行った。すなわち、1群10-13匹のSTDウイスター(Wistar)ST雄性ラット(7-8週齢)をエーテル麻酔下に右総頸動脈分岐部を露出し、総頸動脈および外頸動脈を結紮した。結紮した総頸動脈を切開し、同部よりナイロンコーティング栓子を内頸動

脈に向けて約18mm挿入し、内頸動脈の終末部から中大脳動脈の入口を閉塞した。閉塞後、直ちに生理食塩液に溶解させた被験化合物30mg/kgを腹腔内投与し、1時間後に栓子を抜き去り、前および後交通動脈を介して血流を再開した。神経症状軽減効果は再開通48時間後に以下のテストa-fにより症状スコアを測定し、症状スコアの合計から下式により得られる神経症状抑制率として評価した。その結果を表3に示す。

神経症状スコア

- 10 a. 姿勢テスト1：尾を持ち上げて宙づりにする。
2：すぐに左側に強くひねる。
1：しばらく間をおいてひねる。または、ひねり方が弱い。
0：ひねらない。または、左右同様にひねる。
- 15 b. 横転テスト：左右の脇腹を押す。
2：右側脇腹を押すと倒れる。
1：右側脇腹を押すと左側によろめく。
0：左右いずれを押してもよろめかない。
- c. 片麻痺テスト：体を持ち後肢を床につける。
20 1：右後肢を右に開く
0：左右対称
- d. 後肢片麻痺テスト：ラットの左後肢の甲をペンで持ち上げる。
2：後肢を後ろへ伸ばすと、全く抵抗しないで、伸ばしたままの状態にいる。
25

- 1 : ときどき、または、ゆっくり逃げる。
 0 : すぐ逃げる。
- e. 姿勢テスト 2 : 首をつまんで持ち上げる。
 2 : 首が体に対し、左に大きくねじれている。
 1 : 首が体に対し、左に小さくねじれている。
 0 : 左右対称
- f. 前肢片麻痺テスト : 右前肢をつまんで持ち上げる。
 1 : 左前肢を胸につける。
 0 : 左前肢を胸につけない。
- 10 以上の各テストのスコアを加算する。

神経症状抑制率の計算方法

神経症状抑制率(%) =

$$\frac{(\text{コントロール群のスコア}) - (\text{被験群のスコア})}{(\text{コントロール群のスコア})} \times 100$$

- 15 ※コントロール群 : 薬物を投与していない中大脳動脈一時虚血ラット

表 3

20	被験化合物	神経症状抑制率(%)
	47	46.3
	74	49.2
	119	50.9
	138	35.4
25		

4. [抗痙攣作用]

試験方法は、アーキーブス・インターナショナル・ド
・ファーマコダイナミィ・エ・ド・セラピィ (Arch. Int.
Pharmacodyn.)、第 156 巻、第 261 - 270 頁 (1965 年)
5 に記載の方法に準じて行った。すなわち、1 群 5 匹の
ICR 系雄性マウス (4 週齢) に、生理食塩液に溶解また
は 0.5 % (V/W) メチルセルロース - 生理食塩液に懸濁さ
せた被験化合物 0.3mg/kg を腹腔内投与し、30 分後にペン
テトラゾール 170mg/kg を腹腔内投与する。そしてマウス
10 に強直性痙攣が発現するまでの時間を測定した。抗痙攣
効果は、生理食塩液に溶解または 0.5 % メチルセルロー
ス - 生理食塩液のみを腹腔内投与したマウスが痙攣を発
現するまでの時間を 100 として算出した。その結果を表
4 に示す。

15

表 4

20

25

被験化合物	発現時間 (%)
41	319
50	287
51	258
56	249
57	341
58	276
59	274
74	223
86	346

4. [運動障害作用]

試験方法は、応用薬理、第43巻、第173-194頁(1992年)に記載の方法に準じて行った。すなわち、1群3-4匹のICR系雄性マウス(4週齢)に、蒸留水に溶解または0.5%(W/V)メチルセルロース溶液に懸濁させた被験化合物100mg/kgを経口投与し、30分後に直径1.6mmの針金にぶら下げて落下するまでの時間を測定した。10秒間落下しなかった場合を運動障害作用なしと判定した。その結果、No. 47、53、59、67、73、74、100、101、127、138、140 および141の化合物は、運動障害作用を示さなかった。

本発明化合物を医薬として用いる場合、医薬上使用し得る賦形剤、担体および希釈剤などの添加剤を適宜混合してもよく、これらは、注射剤、錠剤、カプセル剤、座剤または粉末などの形態で経口または非経口投与できる。投与量は、非経口剤の場合、通常、成人1日当たり1-1000mg程度を、1回または数回に分けて投与されるが、患者の年齢、体重および症状に応じて適宜選択することができる。

20 発明を実施するための最良の形態

本発明をさらに詳細に説明するために、参考例および実施例を挙げるが、本発明はこれらに限定されるものではない。なお、混合溶媒および溶離液の混合比は、全て容量比であり、また、カラムクロマトグラフィーにおける担体は、メルク社製のシリカゲル[シリカゲル60、

No.7734] を用いた。また、以下に使用される略号は、
つぎの意味を有する。

Tr ; トリチル基

Boc ; tert-ブトキシカルボニル基

5 Et ; エチル基

n-Bu ; n-ブチル基

Ph ; フェニル基

さらに、表中のRの各基に付された数値は、置換位置を示す。

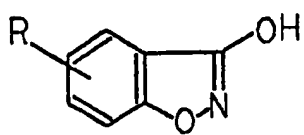
10 参考例 1

5-フルオロサリチルヒドロキサム酸2.44gのテトラ
ヒドロフラン22ml懸濁液に、10℃で、チオニルクロリド
1.83gを加え、20-25℃で1時間反応させる。ついで、
10-15℃で、トリエチルアミン4.67gを30分間を要して
15 滴下後、20-25℃で1時間反応させる。反応混合物に水
200mlを加え、2N塩酸を用いてpH3に調整し、析出し
た結晶を濾取すれば、融点201-203℃を示す無色結晶
の5-フルオロ-3-ヒドロキシ-1,2-ベンゾイソ
オキサゾール1.32gを得る。

20 IR(KBr)cm⁻¹;1624,1570,1541,1454,1306,1259,1197

参考例 2 - 1 4

参考例1と同様にして、表5aおよび表5bの化合物
を得る。なお、表5aおよび表5b中のRは、次式



で表わされる化合物の置換基を示す。

表 5 a


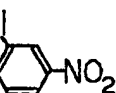

	No.	R
5	2	5, Ph
	3	5, n-Bu
10	4	5, -NHCOPh
	5	5, -O-n-Bu
15	6	5, -N 
	7	5, -O- 
20	8	5, -COPh

表 5 b

	No.	R
5	9	5, -CH=CH ₂
	10	5, -CN
10	11	5, -SO ₂ -  -OCH ₃
	12	5, -CF ₃
	13	5, -OCH ₂ Ph
15	14	5, -NHBoc

以下に、表 5 a および 5 b に示す化合物の物性を示す。

20 No. 2: IR(KBr)cm⁻¹: 3004, 1609, 1558, 1526, 1298, 949, 826,
755, 699

融点: 181 - 183°C

No. 3: IR(KBr)cm⁻¹: 2951, 1612, 1561, 1532, 1317, 1241, 957,
901, 827, 804, 766

25 融点: 78 - 80°C

No. 4: IR(KBr) cm^{-1} : 3291, 3057, 1638, 1558, 1490

融点: 224 - 226°C

No. 5: IR(KBr) cm^{-1} : 2958, 2871, 1613, 1560, 1528, 1455,

1212

5 融点: 107 - 109°C

No. 6: IR(KBr) cm^{-1} : 3128, 3030, 2955, 1567, 1530, 1508,

1494, 729

融点: 163 - 165°C

No. 7: IR(KBr) cm^{-1} : 3104, 2997, 2932, 1568, 1515, 1345,

10 1270

融点: 198 - 202°C

No. 8: IR(KBr) cm^{-1} : 3062, 3019, 2921, 1662, 1622, 1563,

1318, 1285, 1259

融点: 187 - 189°C

15 No. 9: IR(KBr) cm^{-1} : 1605, 1558, 1521, 1312, 1247, 991, 890,

818, 766

融点: 185°C (分解)

No. 10: IR(KBr) cm^{-1} : 3103, 3019, 2942, 2234, 1628, 1606,

1569

20 融点: 262 - 264°C

No. 11: IR(KBr) cm^{-1} : 2984, 2586, 1610, 1593, 1496, 1324,

1263, 1165, 1138, 1087, 1025, 840,

803, 694, 579

融点: 241 - 245°C

25 No. 12: IR(KBr) cm^{-1} : 3077, 2953, 1634, 1616, 1568, 1324,

1294, 1170, 1134

融点: 144-146°C

No. 13: IR(KBr)cm⁻¹: 1568, 1526, 1456, 1304, 1220

融点: 163-165°C

5 No. 14: IR(KBr)cm⁻¹: 3341, 2987, 1692, 1619, 1566, 1514,

1241, 1164

融点: 171-172°C

参考例 15

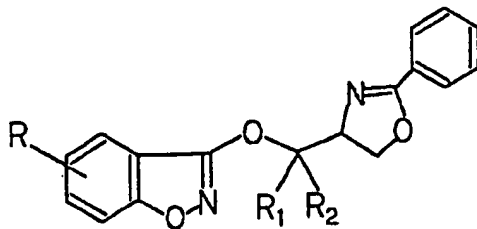
- 60% (W/W) 水素化ナトリウム 1.56 g のテトラヒドロフ
ラン 28ml 懸濁液に 20-25°C で、4-ヒドロキシメチルー
2-フェニルー 4, 5-ジヒドロオキサゾール 5.32 g の
テトラヒドロフラン 28ml 溶液を加え、2 時間還流する。
ついで、還流下、3, 5-ジクロロー 1, 2-ベンゾイ
ソオキサゾール 5.64 g のテトラヒドロフラン 28ml 溶液を
15 加え、さらに 1 時間還流する。反応混合物を冷却後、減
圧下に溶媒を留去し、得られた残留物に酢酸エチルおよ
び水を加え振盪後、有機層を分取する。分取した有機層
を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、
減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロ
マトグラフィー [溶離液: n-ヘキサン: 酢酸エチル =
20 3: 1] で精製すれば、融点 88-90°C を示す無色結晶の
5-クロロー 3-[(2-フェニルー 4, 5-ジヒドロ
オキサゾール-4-イル)メトキシ]-1, 2-ベンゾ
イソオキサゾール 9.17 g を得る。
25 IR(KBr)cm⁻¹: 2911, 1652, 1547, 1478, 1362, 1257, 1062.

922,807,693,552

参考例 16 - 17

参考例 15 と同様にして、表 6 の化合物を得る。なお、
表 6 中の R、R₁ および R₂ は、それぞれ、次式

5



10 で表わされる化合物の置換基を示す。

表 6

No.	R	R ₁	R ₂
16	5,6,-CH=CH-CH=CH-	H	H
17	5, Cl	CH ₃	CH ₃

以下に、表 6 に示す化合物の物性を示す。

20 No.16: IR(KBr)cm⁻¹:1647,1543,1474,1376,1245,1211,
743,694

固形物

No.17: IR(ニ-ト)cm⁻¹:1648,1528,1460,1376,695

油状物

25

参考例 1 8

60% (w/w) 水素化ナトリウム 0.28 g の N, N-ジメチルホルムアミド 9 ml 懸濁液に 10-15°C で、5-フルオロ-3-ヒドロキシ-1, 2-ベンゾイソキサゾール

5 0.92 g を加え、同温度で 30 分間反応させる。この反応混合物を 80-90°C で、4-メタンスルホニルオキシメチル-2-フェニル-4, 5-ジヒドロオキサゾール 1.53 g の N, N-ジメチルホルムアミド 11 ml 溶液に加え、同温度で 2 時間反応させる。反応混合物に酢酸エチルおよび

10 水を加え振盪後、有機層を分取する。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー [溶離液; n-ヘキサン: 酢酸エチル =

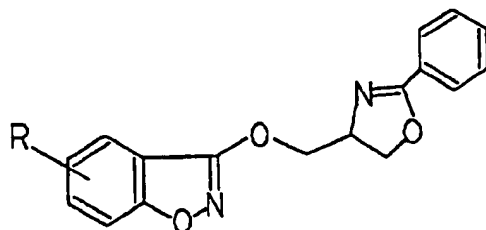
2 : 1] で精製すれば、融点 98-99°C を示す無色結晶の

15 5-フルオロ-3-[(2-フェニル-4, 5-ジヒドロオキサゾール-4-イル)メトキシ]-1, 2-ベンゾイソキサゾール 1.46 g を得る。

$[\text{R}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}]: 1652, 1549, 1496, 1449, 1364, 1354$

参考例 1 9 - 3 6

20 参考例 1 8 と同様にして、表 7 a - 表 7 c の化合物を得る。なお、表 7 a - 表 7 c 中の R は、次式



で表わされる化合物の置換基を示す。

表 7 a



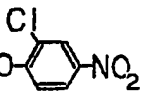
	No.	R
5	19	5, -NHCOPh
	20	5, -O-n-Bu
	21	5, Br
10	22	5, Et
	23	5, -N 
	24	5, -CH=CH ₂
15	25	5, -COPh
20		

表 7 b

No.	R
26	5, -SCH ₃
27	5, -SO ₂ -  -OCH ₃
28	5, -CF ₃
29	5, -CN
30	5, -O- 
31	5, -NHBoc
32	5, -NO ₂

5

10

15

20

表 7 c

	No.	R
5	33	5, -OCH ₂ Ph
	34	5, I
	35	6, -OCH ₃
10	36	7, Cl

以下に、表 7 a - 表 7 c に示す化合物の物性を示す。

15 No. 19: IR(KBr)cm⁻¹: 3275, 1646, 1541, 1488

融点: 197-199°C

No. 20: IR(KBr)cm⁻¹: 2962, 2933, 1651, 1539, 1496

融点: 94-96°C

No. 21: IR(KBr)cm⁻¹: 1652, 1609, 1547, 1472, 1440, 1364,

20 1349, 1302

融点: 107-108°C

No. 22: IR(ニ-ト)cm⁻¹: 1649, 1538, 1495, 1451, 1366

油状物

No. 23: IR(KBr)cm⁻¹: 1651, 1544, 1503, 719, 692

25 融点: 139-140°C

No. 24: IR(ニ-ト) cm^{-1} : 1646, 1539, 1489, 1451, 1367, 1325,

1245

油状物

No. 25: IR(ニ-ト) cm^{-1} : 1658, 1651, 1617, 1540, 1261, 696

5 油状物

No. 26: IR(KBr) cm^{-1} : 1651, 1605, 1539, 1472

融点: 116 - 117°C

No. 27: IR(KBr) cm^{-1} : 3094, 2962, 1638, 1594, 1370, 1334,

1265, 1144, 697, 581

10 融点: 159 - 161°C

No. 28: IR(KBr) cm^{-1} : 1649, 1631, 1549, 1321, 1179, 1105

融点: 101 - 103°C

No. 29: IR(KBr) cm^{-1} : 2232, 1650, 1541

融点: 140 - 141°C

15 No. 30: IR(KBr) cm^{-1} : 1647, 1539, 1522, 1476, 1346, 1266,

696

固形物

No. 31: IR(KBr) cm^{-1} : 3336, 1687, 1645, 1543, 1496, 1366,

1330, 1285, 1244, 1162

20 融点: 137 - 140°C

No. 32: IR(KBr) cm^{-1} : 1642, 1621, 1549, 1532, 1485, 1474,

1372, 1340, 1290, 1262

融点: 146 - 147°C

No. 33: IR(KBr) cm^{-1} : 1653, 1542, 1494, 1448, 1363, 1334,

25

1266, 1220

融点: 134-135°C

No. 34: IR(KBr)cm⁻¹: 1646, 1538, 1469, 1362, 550

固形物

No. 35: IR(KBr)cm⁻¹: 1645, 1623, 1532, 1444, 1429, 1162,

5 1151, 1024, 696

融点: 88-90°C

No. 36: IR(KBr)cm⁻¹: 1645, 1550, 1426, 1382, 1367, 972,

746, 691

融点: 99-100°C

10 参考例 3 7

カリウムtert-ブトキシド6.02gのテトラヒドロフラン28ml溶液に10-15°Cで、3-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシメチル-2,2-ジメチルオキサゾリジン6.94gのテトラヒドロフラン28ml溶液を加え、同
15 温度で2時間反応させる。ついで、この反応混合物を、還流下、3,5-ジクロロ-1,2-ベンゾイソオキサゾール5.64gのテトラヒドロフラン28ml溶液に加え、さらに1時間還流する。反応混合物を冷却後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物に酢酸エチルおよび水を加
20 え振盪後、有機層を分取する。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られた結晶をn-ヘキサンで再結晶すれば、融点 117-118°Cを示す無色結晶の3-

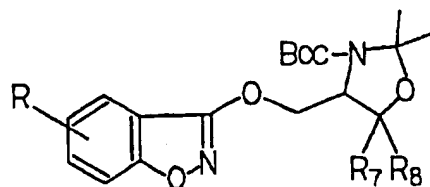
[(3-tert-ブトキシカルボニル-2,2-ジメチル
25 オキサゾリジン-4-イル) メトキシ] -5-クロロ-

1, 2-ベンゾイソオキサゾール 8.41 g を得る。

IR(KBr) cm^{-1} : 2981, 1538, 1462, 1393, 1368, 1177, 830

参考例 38-48

参考例 37 と同様にして、表 8 a および表 8 b の化合物 5 を得る。なお、表 8 a および表 8 b 中の R、R₇ および R₈ は、それぞれ、次式



10

で表わされる化合物の置換基を示す。

表 8 a

	No.	R	R ₇	R ₈
5	38 ^{*1}	5, Cl	H	H
	39 ^{*2}	5, Cl	H	H
	40 ^{*3}	5, Cl	CH ₃	H
10	41 ^{*4}	5, Cl	H	CH ₃
	42	5, CH ₃	H	H
15	43	5, -OCH ₃	H	H
	44	5, Ph	H	H

20

- ^{*1} : オキサゾリン環の4位 (S)
^{*2} : オキサゾリン環の4位 (R)
^{*3} : オキサゾリン環の4位 (R) , 5位 (R)
^{*4} : オキサゾリン環の4位 (S) , 5位 (S)

表 8 b

	No.	R	R ₇	R ₈
5	45	5, n-Bu	H	H
	46	H	H	H
10	47	6, Cl	H	H
	48	5, Cl 7, Cl	H	H

15 以下に表 8 a および表 8 b に示す化合物の物性を示す。

No. 38: IR(KBr)cm⁻¹: 3482, 2980, 1700, 1610, 1541, 1477,

1389, 1259, 1173, 1088, 808

融点: 80-81°C

No. 39: 融点: 79-80°C

20 No. 40: IR(ニ-ト)cm⁻¹: 1695, 1541, 1477, 1387, 1367

油状物

No. 41: 油状物

No. 42: IR(ニ-ト)cm⁻¹: 2979, 1698, 1611, 1539, 1496, 1386

油状物

25 No. 43: IR(ニ-ト)cm⁻¹: 2980, 1697, 1612, 1538, 1498, 1391

油状物

No. 44: IR(KBr)cm⁻¹: 1690, 1547, 1481, 1393, 1375, 1365

融点: 142-143°C

No. 45: IR(ニ-ト)cm⁻¹: 1704, 1540, 1495, 1386, 1366

5 油状物

No. 46: IR(KBr)cm⁻¹: 1685, 1555, 1490, 1260, 1130, 720

固形物

No. 47: IR(ニ-ト)cm⁻¹: 1698, 1613, 1538, 1429, 1386

油状物

10 No. 48: IR(ニ-ト)cm⁻¹: 1700, 1541, 1477, 1388, 1365

油状物

参考例 4 9

マグネシウム 0.85 g およびヨウ化メチル 4.97 g から得られたグリニャール試薬のジエチルエーテル 12 ml 溶液に
25-30°C で 4-メトキシカルボニル-2-フェニル-4, 5-ジヒドロオキサゾール 3.00 g のジエチルエーテル 6
ml 溶液を加え、10 分間同温度で反応させる。反応混合物
を水に投入し、攪拌後、有機層を分取する。分取した有
機層を飽和食塩水で洗浄し、無水流酸マグネシウムで乾
燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラ
ムクロマトグラフィー [溶離液: トルエン: 酢酸エチル
= 3: 1] で精製すれば、無色油状の 1-メチル-1-
(2-フェニル-4, 5-ジヒドロオキサゾール-4-
イル) エタノール 2.78 g を得る。

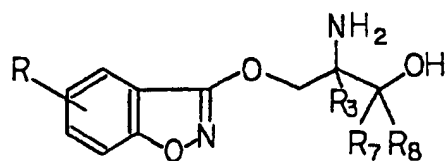
25 IR(ニ-ト)cm⁻¹: 3406, 2974, 1650, 1360, 1089, 966, 694

実施例 1

- (1) 5-クロロ-3-[(2-フェニル-4,5-ジ
ヒドロオキサゾール-4-イル)メトキシ]-1,2-
ベンゾイソオキサゾール9.86gのテトラヒドロフラン99
5 ml溶液に20-25℃で、3N塩酸20mlを加え、1時間同温
度で反応させる。析出した結晶を濾取すれば、融点204
-206℃を示す無色結晶の3-(2-アミノ-3-ベン
ゾイルオキシプロポキシ)-5-クロロ-1,2-ベン
ゾイソオキサゾール塩酸塩9.57gを得る。
- 10 (2) 水酸化ナトリウム4.00gのメタノール77ml溶液に
20-25℃で、3-(2-アミノ-3-ベンゾイルオキシ
プロポキシ)-5-クロロ-1,2-ベンゾイソオキサ
ゾール塩酸塩7.66gを加え、同温度で10分間反応させる。
反応混合物から減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物
15 に酢酸エチルおよび水を加え振盪後、有機層を分取する。
分取した有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネ
シウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去すれば、無色結晶
の3-(2-アミノ-3-ヒドロキシプロポキシ)-5-
クロロ-1,2-ベンゾイソオキサゾール4.13gを得
20 る。

実施例 2-14

実施例1と同様にして、表9aおよび表9bの化合物
を得る。なお、表9aおよび表9b中のR、R₁、R₂
およびR₃は、それぞれ、次式




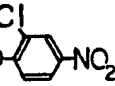
で表わされる化合物の置換基を示す。

表 9 a

No.	R	R ₃	R ₇	R ₈
5	2 5,6 -CH=CH-CH=CH-	H	H	H
	3 5, -NHCOPh	H	H	H
	4 5, I	H	H	H
10	5 6, -OCH ₃	H	H	H
	6 5, -O-n-Bu	H	H	H
	7* 5, Cl	CH ₃	H	H
15	8 5, Et	H	H	H

* : 3, 5-ジクロロ-1, 2-ベンゾイソオキサゾールと
4-アザ-3-ヒドロキシメチル-3-メチル-1-オ
キサスピロ[4, 5]デカンより、参考例15と同様の
方法で得られる5-クロロ-3-[(4-アザ-3-メ
チル-1-オキサスピロ[4, 5]デカン-3-イル)
メトキシ]-1, 2-ベンゾイソオキサゾールを、酸で
加水分解することにより得る。

表 9 b

No.	R	R ₃	R ₇	R ₈	
5	9	5, -CH=CH ₂	H	H	H
	10	5, -NO ₂	H	H	H
	11	5, Br	H	H	H
10	12	5, -N 	H	H	H
	13	5, -O 	H	H	H
15	14	5, -COPh	H	H	H

以下に表 9 a および表 9 b に示す化合物の物性を示す。

No. 2: IR(KBr)cm⁻¹; 3335, 3286, 3182, 2888, 2855, 1615,

1547, 1503

20 固形物

No. 3: IR(KBr)cm⁻¹; 3358, 3286, 1644, 1538, 1495, 1343

融点: 161 - 163°C

No. 4: IR(KBr)cm⁻¹; 3364, 3128, 2852, 1606, 1537, 1466,

1354, 550

25 融点: 113 - 115°C

No. 5: IR(KBr) cm^{-1} : 3349, 3286, 2939, 1627, 1533, 1455

融点: 92 - 94°C

No. 6: IR(KBr) cm^{-1} : 3335, 3284, 3145, 2932, 2872, 1595,

1537, 1495

5 融点: 71 - 73°C

No. 7: IR(KBr) cm^{-1} : 3295, 2933, 1543, 1478, 1440, 1376,

1354, 1065, 980, 816

融点: 136 - 138°C

No. 8: IR(KBr) cm^{-1} : 3330, 3132, 2922, 1610, 1540, 1498,

10 1375, 984

融点: 76 - 77°C

No. 9: IR(KBr) cm^{-1} : 3352, 3286, 3065, 2836, 1537, 1497,

1378, 1321, 1064, 974, 810

融点: 76 - 78°C

15 No. 10: IR(KBr) cm^{-1} : 3358, 3291, 3126, 2825, 1624, 1551,

1530, 1338

融点: 155 - 158°C

No. 11: IR(KBr) cm^{-1} : 3372, 3315, 3259, 2866, 1609, 1535,

1475, 1438, 1377, 1359

20 融点: 102 - 103°C

No. 12: IR(KBr) cm^{-1} : 3359, 3280, 3124, 2921, 1539, 1505,

729

融点: 134 - 136°C

No. 13: IR(KBr) cm^{-1} : 3360, 3102, 3070, 2863, 1585, 1539,

25 1517, 1478, 1347, 1268

融点: 145-146°C

No. 14: IR(ニート) cm^{-1} : 3361, 2934, 1658, 1615, 1540, 1262

油状物

実施例 15

- 5 3-(2-アミノ-3-ヒドロキシプロポキシ)-5-クロロ-1,2-ベンゾイソキサゾール 4.13 g の酢酸エチル 82 ml 溶液に塩化水素のジオキサン溶液 (2.2 N) 13.6 ml を加え、析出した結晶を濾取すれば、融点 216-217°C を示す無色結晶の 3-(2-アミノ-3-ヒドロキシプロポキシ)-5-クロロ-1,2-ベンゾイソキサゾール塩酸塩 4.52 g を得る。
- 10

IR(KBr) cm^{-1} : 3282, 2926, 1540, 1495, 1436, 1365, 1061,

806

実施例 16

- 15 3-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-ヒドロキシプロポキシ)-1,2-ベンゾイソキサゾール 0.5 g のテトラヒドロフラン 5 ml 溶液に氷冷下で室温で 3-ヒドロキシピリジン 0.154 g、トリフェニルホスフィン 0.553 g およびアゾジカルボン酸ジエチル 0.33 ml を加え
- 20 室温で 8 時間反応させる。反応混合物から減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶離液: n-ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1] で精製すれば、油状物の 3-[2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(3-ピリジルオキシ)プロポキシ]-1,2-ベンゾイソキサゾール 0.32 g を得る。
- 25

IR(KBr)cm⁻¹: 3331, 2978, 1713, 1614, 1538, 1445, 1368,
1234, 1161, 1052, 752

実施例 17

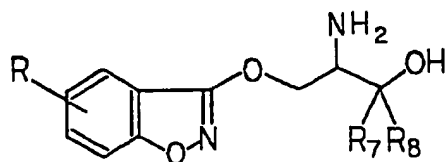
3 - [(3 - tert - ブトキシカルボニル - 2 , 2 - ジ
5 メチルオキサゾリジン - 4 - イル) メトキシ] - 5 - ク
ロロ - 1 , 2 - ベンゾイソオキサゾール 7.68 g のクロロ
ホルム 77ml および メタノール 77ml の溶液に 20 - 25℃ で、
塩化水素の 2 - プロパノール溶液 (7.5 N) 16ml を加え、
同温度で一夜反応させる。析出した結晶を濾取すれば、
10 3 - (2 - アミノ - 3 - ヒドロキシプロポキシ) - 5 -
クロロ - 1 , 2 - ベンゾイソオキサゾール塩酸塩 4.47 g
を得る。

IR(KBr)cm⁻¹: 3282, 2926, 1540, 1495, 1436, 1365, 1061,
806

15 実施例 18 - 22

実施例 17 と同様にして、表 10 の化合物の塩酸塩を
得る。なお、表 10 中の R、R₇ および R₈ は、それぞ
れ、次式

20



で表わされる化合物の置換基を示す。

25

表 1 0

	No.	R	R ₇	R ₈
5	18 ^{*1}	5, Cl	H	H
	19 ^{*2}	5, Cl	H	H
	20 ^{*3}	5, Cl	CH ₃	H
10	21 ^{*4}	5, Cl	H	CH ₃
	22	6, Cl	H	H

15

^{*1} : 側鎖の 2 位 (S)^{*2} : 側鎖の 2 位 (R)^{*3} : 側鎖の 2 位 (R) , 3 位 (R)^{*4} : 側鎖の 2 位 (S) , 3 位 (S)

以下に、表 1 0 に示す化合物の物性を示す。

20 No. 18: IR(KBr)cm⁻¹; 3433, 3167, 3022, 2923, 1609, 1550,
1515, 1480, 1381, 1317, 1029, 1002,
812

融点: 206 - 208°C

No. 19: 融点: 203 - 205°C

25 No. 20: IR(KBr)cm⁻¹; 3484, 3293, 3061, 1548, 1509, 1367

融点: 193-195°C

No. 21: 融点: 196-198°C

No. 22: IR(KBr) cm^{-1} : 3332, 2958, 1614, 1532, 1433, 1403,
1042, 908, 820

5 融点: 220-222°C

実施例 2 3

(1) 実施例 1 7 と同様にして、3-[(3-tert-ブ
トキシカルボニル-2, 2-ジメチルオキサゾリジン-
4-イル) メトキシ]-5-メチル-1, 2-ベンゾイ
10 ソオキサゾール 0.60 g から、無色結晶の 3-(2-アミ
ノ-3-ヒドロキシプロポキシ)-5-メチル-1, 2-
ベンゾイソオキサゾール塩酸塩 0.39 g を得る。

(2) 3-(2-アミノ-3-ヒドロキシプロポキシ)-
5-メチル-1, 2-ベンゾイソオキサゾール塩酸塩
15 0.39 g の 4 ml 水溶液に酢酸エチル 4 ml を加え、10%
(W/W) 水酸化ナトリウム水溶液を用いて pH11 に調整し、
有機層を分取する。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄
し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留
去すれば、無色固形物の 3-(2-アミノ-3-ヒドロ
20 キシプロポキシ)-5-メチル-1, 2-ベンゾイソオ
キサゾール 0.32 g を得る。

IR(KBr) cm^{-1} : 3352, 2926, 1612, 1538, 1502, 1455

実施例 2 4

実施例 2 3 と同様にして、油状の 3-(2-アミノ-
25 3-ヒドロキシプロポキシ)-5-メトキシ-1, 2-

ベンゾイソオキサゾールを得る。

IR(ニ-ト)cm⁻¹; 3362, 2941, 1612, 1537, 1498

実施例 2 5

- 二炭酸ジ-tert-ブチル 2.53 g の酢酸エチル 190ml 溶
5 液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 38ml および水 38ml
を加える。これに、20-25℃で、3-(2-アミノ-3-
-ベンゾイルオキシプロポキシ)-5-クロロ-1, 2-
-ベンゾイソオキサゾール塩酸塩 3.83 g を加え、同温度
で 1 時間反応させる。反応混合物より有機層を分取し、
10 分取した有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネ
シウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去すれば、結晶を得
る。得られた結晶をメタノール 114ml に溶解させ、さら
に、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 12ml を加え、30-40℃
で 1 時間反応させる。反応混合物から減圧下に溶媒を留
15 去し、得られた残留物に酢酸エチルおよび水を加え振盪
後、有機層を分取する。分取した有機層を飽和食塩水で
洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒
を留去すれば、融点 121-122℃を示す無色結晶の 3-
(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-ヒドロキ
20 シプロポキシ)-5-クロロ-1, 2-ベンゾイソオキ
サゾール 2.98 g を得る。

IR(KBr)cm⁻¹; 3360, 2974, 1694, 1594, 1515, 1480, 1365,

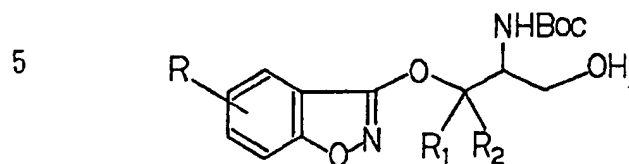
1241, 1172, 1063, 948, 820

実施例 2 6 - 3 4

- 25 実施例 1 (1) および実施例 2 5 と同様にして、

表 1 1 の化合物を得る。


なお、表 1 1 中の R、R₁ および R₂ は、それぞれ、次式



で表わされる化合物の置換基を示す。

10

表 1 1

	No.	R	R ₁	R ₂
5	26	5, F	H	H
	27	5, -OCH ₂ Ph	H	H
	28	5, -SCH ₃	H	H
10	29	5, -CN	H	H
	30	5, -CF ₃	H	H
15	31	7, Cl	H	H
	32	5, Cl	CH ₃	CH ₃
20	33	5, -NH ₂	H	H
	34	5, -SO ₂ -  -OCH ₃	H	H

以下に表 1 1 に示す化合物の物性を示す。

No. 26: IR(KBr)cm⁻¹: 3484, 3357, 1699, 1542, 1522, 1502,
1452, 1358, 1310, 1250, 1157

融点: 121 - 122°C

5 No. 27: IR(KBr)cm⁻¹: 3462, 3342, 1692, 1543, 1499, 1456,
1351, 1313

融点: 138 - 139°C

No. 28: IR(KBr)cm⁻¹: 3471, 3330, 1686, 1531, 1478

融点: 141 - 145°C

10 No. 29: IR(KBr)cm⁻¹: 3473, 3328, 2229, 1698, 1540

融点: 136 - 137°C

No. 30: IR(KBr)cm⁻¹: 3363, 1684, 1629, 1554, 1524, 1317,
1166, 1121

融点: 118 - 120°C

15 No. 31: IR(KBr)cm⁻¹: 3431, 2977, 1694, 1615, 1540, 1421,
1248, 1167, 744

固形物

No. 32: IR(KBr)cm⁻¹: 3276, 1682, 1531, 1469, 1376, 804

融点: 125 - 126°C

20 No. 33: IR(ニ-ト)cm⁻¹: 3358, 1692, 1540, 1504, 1454, 1368,
1166

油状物

No. 34: IR(KBr)cm⁻¹: 3422, 3350, 2972, 1684, 1596, 1531,
1336, 1314, 1304, 1265, 1167

25 融点: 140 - 142°C

実施例 3 5

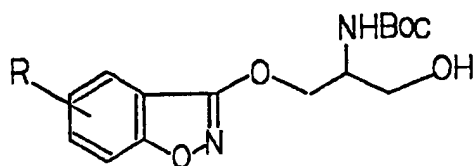
酢酸 19ml およびギ酸 19ml の混合溶液に、20-25℃で、
 3 - [(3 - tert - ブトキシカルボニル - 2 , 2 - ジメ
 チルオキサゾリジン - 4 - イル) メトキシ] - 5 - クロ
 5 ロー 1 , 2 - ベンゾイソオキサゾール 3.84 g を加え、同
 温度で 1 時間反応させる。ついで反応混合物を水 190ml
 に投入し、同温度で 1 時間攪拌する。析出した結晶を濾
 取すれば、3 - (2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ
 - 3 - ヒドロキシプロポキシ) - 5 - クロロ - 1 , 2 -
 10 ベンゾイソオキサゾール 2.78 g を得る。

IR(KBr)cm⁻¹; 3360, 2974, 1694, 1594, 1515, 1480, 1365,

1241, 1172, 1063, 948, 820

実施例 3 6 - 3 8

実施例 3 5 と同様にして、表 1 2 の化合物を得る。な
 15 お、表 1 2 中の R は、次式



20

で表わされる化合物の置換基を示す。

表 1 2

No.	R
36	5, n-Bu
37	5, Ph
38	5, Cl 7, Cl

10

以下に、表 1 2 に示す化合物の物性を示す。

No. 36: IR(ニト) cm^{-1} : 3425, 2959, 2932, 1694, 1538, 1495,
1367

油状物

15 No. 37: IR(KBr) cm^{-1} : 3488, 3311, 1703, 1538, 1367

融点: 97-99°C

No. 38: IR(KBr) cm^{-1} : 3362, 2985, 1683, 1534, 1522, 1480,
1367

融点: 102-103°C

20 実施例 3 9

(1) 3-(2-アミノ-3-ヒドロキシプロポキシ)-
5-クロロ-1, 2-ベンゾイソオキサゾール 4.85 g
およびトリエチルアミン 2.02 g の N, N-ジメチルホル
ムアミド 12 ml 溶液に、-40- -30°C で、トリチルクロリ

25 ド 5.58 g の N, N-ジメチルホルムアミド 6 ml 溶液を加

え、同温度で30分間反応させる。ついで反応混合物に氷水および酢酸エチルを加え、2 N塩酸でpH2 に調整する。有機層を分取し、分取した有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をn-ヘキサンで結晶化し、その結晶を濾取すれば、融点 142- 144°Cを示す無色結晶の5-クロロ-3-(2-トリチルアミノ-3-ヒドロキシプロポキシ)-1, 2-ベンゾイソオキサゾール7.28 gを得る。

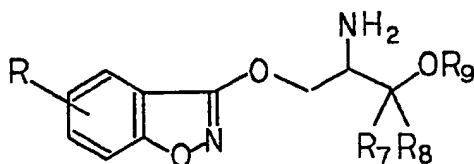
- 10 (2) 60% (w/w) 水素化ナトリウム0.44 g のテトラヒドロフラン49ml懸濁液に20-25°Cで、5-クロロ-3-(2-トリチルアミノ-3-ヒドロキシプロポキシ)-1, 2-ベンゾイソオキサゾール4.85 gを加え、1時間還流する。反応混合物を5-10°Cに冷却後、ヨウ化メチル1.56 gを加え、20-25°Cで5時間反応させる。反応混合物から減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物に酢酸エチルおよび水を加え振盪後、有機層を分取する。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をn-ヘキサンで結晶化し、その結晶を濾取すれば、5-クロロ-3-(3-メトキシ-2-トリチルアミノプロポキシ)-1, 2-ベンゾイソオキサゾールを得る。
- 15 (3) 5-クロロ-3-(3-メトキシ-2-トリチルアミノプロポキシ)-1, 2-ベンゾイソオキサゾールの2-プロパノール49mlの懸濁液に塩化水素の2-プロ
- 20
- 25

パノール溶液 (7.5 N) 1.5 mlを加え10分間還流後、結
晶を濾取すれば、融点 200- 202°Cを示す無色結晶の 3
- (2-アミノ-3-メトキシプロポキシ) - 5-クロ
ロ-1, 2-ベンゾイソキサゾール塩酸塩 2.34 gを得
5 る。

IR(KBr)cm⁻¹: 2930, 1552, 1526, 1481, 1384, 1310, 1102,
1004, 816

実施例 40-46

実施例 39と同様にして、表 13の化合物の塩酸塩を
10 得る。なお、表 13中の R、R₇、R₈ および R₉ は、
それぞれ、次式



15

で表わされる化合物の置換基を示す。

表 1 3

No.	R	R ₇	R ₈	R ₉	
5	40 ^{*1}	5, Cl	H	H	CH ₃
	41 ^{*2}	5, Cl	H	H	CH ₃
	42	5, -OCH ₂ Ph	H	H	CH ₃
10	43	5, Cl	CH ₃	CH ₃	CH ₃
	44	5, Cl	H	H	-CH ₂ Ph
	45	5, Cl	H	H	-CH ₂ CH=CH ₂
15	46	5, Cl	H	H	-CH ₂ C≡CH

*1 : 側鎖の 2 位 (S)

*2 : 側鎖の 2 位 (R)

20 以下に、表 1 3 に示す化合物の物性を示す。

No. 40: IR(KBr)cm⁻¹: 2934, 2647, 2518, 1610, 1550, 1525,

1480, 1459, 1439, 1309, 1101, 923,

816

融点: 206 - 209°C

25 No. 41: 融点: 209 - 211°C

No. 42: IR(KBr) cm^{-1} : 3447, 2923, 1615, 1584, 1551, 1499,

1104

融点: 201 - 204°C

No. 43: IR(KBr) cm^{-1} : 3447, 2980, 1609, 1539, 1477, 1364

5 融点: 218 - 219°C

No. 44: IR(KBr) cm^{-1} : 3448, 2900, 1610, 1544, 1479, 1362

融点: 211 - 214°C

No. 45: IR(KBr) cm^{-1} : 2898, 1544, 1521, 1478, 1368, 1310,

1260, 1124, 929, 812

10 融点: 202 - 203°C

No. 46: IR(KBr) cm^{-1} : 3298, 2900, 1543, 1479, 1368, 1310,

1118, 812

融点: 208 - 209°C

実施例 4 7

- 15 (1) 3 - (2 - アミノ - 3 - ヒドロキシプロポキシ) - 5 - クロロ - 1, 2 - ベンゾイソオキサゾール塩酸塩 5.58 g の塩化メチレン 56 ml およびメタノール 11 ml 懸濁液に 5 - 10°C で、トリエチルアミン 4.45 g および二炭酸ジ - tert - ブチル 5.42 g を加え、20 - 25°C で 3 時間反応さ
20 せる。反応混合物に水を加え、2 N 塩酸で pH2 に調整し、有機層を分取する。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物を n - ヘキサンで結晶化し、その結晶を濾取すれば、3 - (2 - tert - ブトキシカルボ
25 ニルアミノ - 3 - ヒドロキシプロポキシ) - 5 - クロロ

— 1, 2 —ベンゾイソオキサゾール 6.44 g を得る。

(2) 3 — (2 — tert — ブトキシカルボニルアミノ — 3
— ヒドロキシプロポキシ) — 5 — クロロ — 1, 2 — ベン
ゾイソオキサゾール 3.43 g の塩化メチレン 34 ml 懸濁液に、
5 — 45 — -40 °C でクロロスルホニルイソシアナート 1.70 g
を加え、0 °C まで昇温し、同温度で 1 時間反応させる。
反応混合物に水 10 ml を加え、20 — 25 °C で 1 時間反応させ、
減圧下に塩化メチレンを留去し、得られた結晶を濾取す
れば、3 — (3 — カルバモイルオキシ — 2 — tert — ブト
10 キシカルボニルアミノプロポキシ) — 5 — クロロ — 1,
2 — ベンゾイソオキサゾール 3.30 g を得る。

(3) 3 — (3 — カルバモイルオキシ — 2 — tert — ブト
キシカルボニルアミノプロポキシ) — 5 — クロロ — 1,
2 — ベンゾイソオキサゾール 3.28 g のクロロホルム 33 ml
15 およびメタノール 33 ml 懸濁液に 20 — 25 °C で、濃塩酸 7.1
ml を加え、同温度で一夜反応させる。反応混合物から減
圧下に溶媒を留去し、得られた残留物に酢酸エチルおよ
び水を加え振盪後、水層を分取する。分取した水層に再
び、酢酸エチルを加え、10 % (W/W) 水酸化ナトリウム水
20 溶液を用いて pH 10 に調整し、有機層を分取する。分取し
た有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム
で乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られた結晶をエ
タノール 66 ml に溶解させ、この溶液に 20 — 25 °C で塩化水
素のジオキサン溶液 (2.2 N) 4.5 ml を加え、析出した
25 結晶を濾取すれば、融点 215 — 216 °C を示す無色結晶の

3 - (2 - アミノ - 3 - カルバモイルオキシプロポキシ)
 - 5 - クロロ - 1, 2 - ベンゾイソオキサゾール塩酸塩
 2.16 g を得る。

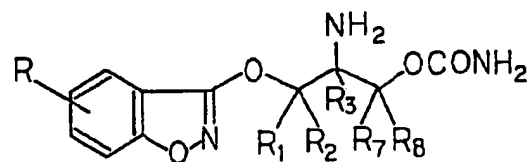
IR(KBr)cm⁻¹: 3397, 2901, 1702, 1600, 1542, 1367, 1313,

5 1079, 816

実施例 48 - 80

実施例 47 と同様にして、表 14 a - 表 14 e の化合物の塩酸塩を得る。なお、表 14 a - 表 14 e 中の R、
 R₁、R₂、R₃、R₇ および R₈ は、それぞれ、次式

10



15 で表わされる化合物の置換基を示す。


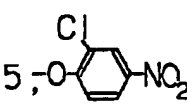
表 1 4 a

	No.	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₇	R ₈
5	48 ^{*1}	5, Cl	H	H	H	H	H
	49 ^{*2}	5, Cl	H	H	H	H	H
	50 ^{*3}	5, Cl	H	H	H	CH ₃	H
10	51 ^{*4}	5, Cl	H	H	H	H	CH ₃
	52	5, Cl	H	H	CH ₃	H	H
	53	5, -CH=CH ₂	H	H	H	H	H
15	54	5, Et	H	H	H	H	H

20

^{*1} : 側鎖の2位(R)^{*2} : 側鎖の2位(S)^{*3} : 側鎖の2位(R), 3位(R)^{*4} : 側鎖の2位(S), 3位(S)

表 1 4 b

No.	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₇	R ₈
55	5,-NO ₂	H	H	H	H	H
56	5,n-Bu	H	H	H	H	H
57	5,Ph	H	H	H	H	H
58	5, Cl 7, Cl	H	H	H	H	H
59	6, Cl	H	H	H	H	H
60	5,- 	H	H	H	H	H
61		H	H	H	H	H

5

10

15

20

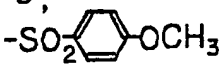
表 1 4 c

No.	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₇	R ₈
62	5, -COPh	H	H	H	H	H
63	5, -CN	H	H	H	H	H
64	5, -CF ₃	H	H	H	H	H
65	5, -O-n-Bu	H	H	H	H	H
66	6, -OCH ₃	H	H	H	H	H
67	5, I	H	H	H	H	H
68	5, Cl	H	H	H	CH ₃	CH ₃

表 1 4 d

No.	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₇	R ₈
5	69 5, -NHCOPh	H	H	H	H	H
	70 5, -CH ₃	H	H	H	H	H
	71 5, -OCH ₃	H	H	H	H	H
10	72 5, 6 -CH=CH-CH=CH-	H	H	H	H	H
	73 5, Br	H	H	H	H	H
15	74 H	H	H	H	H	H
	75 7, Cl	H	H	H	H	H

表 1 4 e

No.	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₇	R ₈
5	76	5, -SCH ₃	H	H	H	H
	77	5, F	H	H	H	H
	78	5, -OCH ₂ Ph	H	H	H	H
10	79	5, 	H	H	H	H
	80	5, Cl	CH ₃	CH ₃	H	H

15

以下に、表 1 4 a - 表 1 4 e に示す化合物の物性を示す。

No. 48: IR(KBr)cm⁻¹: 3385, 3152, 2535, 1698, 1613, 1525,

1479, 1354

融点: 210 - 211°C

20 No. 49: 融点: 209 - 211°C

No. 50: IR(KBr)cm⁻¹: 3472, 3128, 1699, 1538, 1396

融点: 209 - 210°C

No. 51: 融点: 210 - 211°C

No. 52: IR(KBr)cm⁻¹: 3638, 3392, 3196, 2906, 1705, 1628,

25

1547, 1525, 1421, 1363, 1317, 1099.

1009.819

融点: 230-231°C

No. 53: IR(KBr)cm⁻¹: 3450, 3357, 2904, 1750, 1722, 1714,

1601, 1544, 1519, 1487, 1462, 1393,

5

1371, 1329

融点: 211°C (分解)

No. 54: IR(KBr)cm⁻¹: 3370, 3248, 2918, 1729, 1715, 1614,

1538, 1495, 1462, 1418, 1372, 1347,

1312, 1227

10

融点: 210-212°C

No. 55: IR(KBr)cm⁻¹: 3331, 2914, 2836, 1610, 1538, 1476,

1441, 1365, 1311, 1259

融点: 212-213°C

No. 56: IR(KBr)cm⁻¹: 3479, 3366, 2928, 1750, 1724, 1605,

15

1541, 1495, 1390, 1371, 1314

融点: 181-182°C

No. 57: IR(KBr)cm⁻¹: 3497, 3370, 2899, 1702, 1605, 1544,

1508, 1484, 1374, 1319

融点: 207-209°C

20 No. 58: IR(KBr)cm⁻¹: 3493, 3052, 2954, 2902, 1732, 1602,

1545, 1520, 1481, 1365, 1313

融点: 222-223°C

No. 59: IR(KBr)cm⁻¹: 3415, 3254, 2905, 1715, 1611, 1537,

1434, 1370, 1319

25

融点: 222-223°C

No. 60: IR(KBr)cm⁻¹; 3446, 2957, 1718, 1544, 1506, 1329,

731

融点: 216 - 218°C

No. 61: IR(KBr)cm⁻¹; 3421, 2961, 1718, 1519, 1345, 1270

5 融点: 193 - 196°C

No. 62: IR(KBr)cm⁻¹; 3440, 2902, 1719, 1654, 1617, 1543,

1331, 1264

融点: 196 - 197°C

No. 63: IR(KBr)cm⁻¹; 3404, 2233, 1717, 1546

10 融点: 180 - 182°C

No. 64: IR(KBr)cm⁻¹; 3373, 2957, 1750, 1706, 1629, 1547,

1312, 1122

融点: 219 - 220°C

No. 65: IR(KBr)cm⁻¹; 3394, 2956, 1731, 1699, 1540, 1498

15 融点: 147 - 149°C

No. 66: IR(KBr)cm⁻¹; 3421, 3251, 2961, 1716, 1628, 1534,

1453

融点: 215 - 217°C

No. 67: IR(KBr)cm⁻¹; 3436, 2904, 1716, 1605, 1540, 1363,

20 551

融点: 211 - 213°C

No. 68: IR(KBr)cm⁻¹; 3438, 3309, 2935, 1754, 1722, 1606,

1534, 1514, 1362

融点: 213 - 215°C

25 No. 69: IR(KBr)cm⁻¹; 3426, 2963, 1718, 1651, 1542, 1490,

1339

融点:140°C(分解)

No. 70: IR(KBr)cm⁻¹: 3407, 3245, 3166, 2946, 1707, 1611,

1538, 1368, 1319

5 融点:215-216°C

No. 71: IR(KBr)cm⁻¹: 3442, 2942, 1716, 1615, 1596, 1541,

1501, 1339

融点:198-200°C

No. 72: IR(KBr)cm⁻¹: 3395, 3243, 3168, 2902, 1705, 1598,

10 1551

融点:228-230°C

No. 73: IR(KBr)cm⁻¹: 3384, 3226, 3162, 2342, 1700, 1610,

1540, 1474, 1365, 1393, 1316

融点:211-212°C

15 No. 74: IR(KBr)cm⁻¹: 3385, 3242, 2902, 2548, 1704, 1614,

1532, 1448

融点:232-234°C

No. 75: IR(KBr)cm⁻¹: 3448, 3182, 2928, 1705, 1616, 1538,

1335, 1088, 747, 660

20 融点:198-200°C

No. 76: IR(KBr)cm⁻¹: 3458, 2893, 1759, 1743, 1715, 1601,

1539, 1514, 1475

融点:219-220°C

No. 77: IR(KBr)cm⁻¹: 1709, 1541, 1504, 1367, 1100

25 融点:221-222°C

No. 78: IR(KBr) cm^{-1} : 1742, 1710, 1533, 1516, 1497, 1451,
1343, 1221, 1103

融点: 211 - 213°C

No. 79: IR(KBr) cm^{-1} : 3472, 3341, 2960, 1733, 1594, 1552,
5 1499, 1374, 1338, 1259, 1145, 1090

融点: 212 - 214°C

No. 80: IR(KBr) cm^{-1} : 1725, 1526, 1466, 1374, 1356

融点: 213 - 214°C

実施例 8 1

10 (1) 3 - (2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3
- ヒドロキシプロポキシ) - 5 - クロロ - 1, 2 - ベン
ゾイソオキサゾール 1.00 g およびトリエチルアミン
0.73 g の塩化メチレン 5 ml 溶液を、5 - 7°C でトリクロ
ロメチルクロロホルメート 0.42 g の塩化メチレン 5 ml 溶
15 液に 20 分間で加え、さらに同温度で 30 分反応させる。こ
の溶液にカルバジン酸 tert - ブチル 0.32 g を加え、25°C
まで昇温し、30 分間反応させる。反応混合物に水を加え
振盪後、有機層を分取する。分取した有機層を飽和食塩
水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に
20 溶媒を留去すれば、3 - (2 - tert - ブトキシカルボニ
ルアミノ - 3 - ヒドラジノカルボニルオキシプロポキ
シ) - 5 - クロロ - 1, 2 - ベンゾイソオキサゾールを
得る。

(2) 3 - (2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3
25 - ヒドラジノカルボニルオキシプロポキシ) - 5 - クロ

ロー 1, 2-ベンゾイソオキサゾールを 2-プロパノール 10ml に溶解させ、塩化水素の 2-プロパノール溶液 (7.5N) 12.8ml を加え、20-25℃ で 1.5 時間反応させる。反応混合物から減圧下に溶媒を留去し、得られた結
5 晶を酢酸エチル 5 ml で洗浄し、濾取すれば、融点 190-191 °C を示す無色結晶の 3-(2-アミノ-3-ヒドロジノカルボニルオキシプロポキシ)-5-クロロー 1, 2-ベンゾイソオキサゾール塩酸塩 0.52 g を得る。
IR(KBr)cm⁻¹: 3402, 2958, 1748, 1610, 1539, 1478, 1279,
10 1259, 802

実施例 8 2

(1) 3-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-ヒドロキシプロポキシ)-5-クロロー 1, 2-ベン
ゾイソオキサゾール 1.00 g およびトリエチルアミン
15 0.73 g の塩化メチレン 5 ml 溶液を、5-7 °C でトリクロ
ロメチルクロロホルメート 0.42 g の塩化メチレン 5 ml 溶
液に 20 分間で加え、さらに同温度で 30 分反応させる。こ
の溶液を、-30 °C でメトキシアミン塩酸塩 1.20 g および
ナトリウムメトキシド 0.78 g のメタノール 15 ml 溶液に加
20 え、0 °C まで昇温し 30 分間反応させる。反応混合物に水
を加え振盪後、有機層を分取する。分取した有機層を飽
和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減
圧下に溶媒を留去すれば、3-(2-tert-ブトキシカル
ボニルアミノ-3-メトキシアミノカルボニルオキシ
25 プロポキシ)-5-クロロー 1, 2-ベンゾイソオキサ

ゾールを得る。

(2) 3-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-
-メトキシアミノカルボニルオキシプロポキシ)-5-
クロロ-1,2-ベンゾイソオキサゾールを2-プロパ
5 ノール10mlに溶解させ、塩化水素の2-プロパノール溶
液(7.5N)12.8mlを加え20-25℃で一夜反応させる。
反応混合物から減圧下に溶媒を留去し、得られた結晶を
2-プロパノールで洗浄し、濾取すれば、融点199-
200℃を示す無色結晶の3-(2-アミノ-3-メトキ
10 シアミノカルボニルオキシプロポキシ)-5-クロロ-
1,2-ベンゾイソオキサゾール塩酸塩0.46gを得る。
IR(KBr)cm⁻¹:3203,2935,1754,1538,1503,1482,1260,

1130,808

実施例 8 3

15 (1) N-(クロロカルボニル)イソシアナート0.31g
の塩化メチレン10ml溶液に、-50- -40℃で、3-(2-
tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-ヒドロキシプロ
ポキシ)-5-クロロ-1,2-ベンゾイソオキサゾ
ール1.00gの塩化メチレン5ml溶液を加える。この溶液
20 を-20℃でアンモニアのメタノール溶液(8.0N)10ml
に20分間で加え、0℃まで昇温し30分間反応させる。反
応混合物に水を加え振盪後、有機層を分取する。分取し
た有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム
で乾燥後、減圧下に溶媒を留去すれば、3-(3-ウレ
25 イドカルボニルオキシ-2-tert-ブトキシカルボニル

アミノプロポキシ) - 5 - クロロ - 1, 2 - ベンゾイソ
オキサゾールを得る。

(2) 3 - (3 - ウレイドカルボニルオキシ - 2 - tert
- ブトキシカルボニルアミノプロポキシ) - 5 - クロロ
5 - 1, 2 - ベンゾイソオキサゾールをメタノール10mlお
よびクロロホルム5mlに懸濁させ、塩化水素の2 - プロ
パノール溶液 (7.5 N) 12.8mlを加え、20 - 25°Cで一
夜反応させる。析出した結晶を濾取すれば、融点203 -
204 °Cを示す無色結晶の3 - (2 - アミノ - 3 - ウレ
10 ドカルボニルオキシプロポキシ) - 5 - クロロ - 1, 2
- ベンゾイソオキサゾール塩酸塩0.62gを得る。

IR(KBr)cm⁻¹: 3377, 3333, 3194, 2966, 1732, 1671, 1536,
1483, 1257, 1222, 818

実施例 8 4

15 N - (クロロカルボニル) イソシアナート0.31gの塩
化メチレン10ml溶液に、-50 - -40°Cで、3 - (2 -
tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - ヒドロキシプロ
ポキシ) - 5 - クロロ - 1, 2 - ベンゾイソオキサゾ
ール1.00gの塩化メチレン5ml溶液を加える。この溶液に
20 - 40°Cでメタノール10mlを加え、0°Cまで昇温し30分間
反応させる。反応混合物から減圧下に溶媒を留去し、得
られた残留物に塩化水素の2 - プロパノール溶液 (7.5
N) 12.8mlを加え、20 - 25°Cで30分間反応させる。反応
混合物から減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物に酢
25 酸エチルおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え振

盪後、有機層を分取する。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、塩化水素の2-プロパノール溶液(7.5 N) 9.6 mlを加え、得られた結晶を濾取すれば、融点 184-185°Cを示す無色結晶

5 の3-(2-アミノ-3-メトキシカルボニルアミノカルボニルオキシプロポキシ)-5-クロロ-1,2-ベンゾイソオキサゾール塩酸塩0.42 gを得る。

IR(KBr)cm⁻¹; 3348, 3300, 1780, 1614, 1539, 1476, 1223,

1102, 810, 786

10 実施例 8 5

(1) 3-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-ヒドロキシプロポキシ)-5-クロロ-1,2-ベンゾイソオキサゾール0.50 gのN,N-ジメチルホルムアミド5 ml溶液に、塩化第一銅0.14 gを加える。この溶液

15 に20-25°Cでメチルイソシアナート0.13 gの塩化メチレン5 ml溶液を加え、さらに同温度で30分間反応させる。反応混合物に水および酢酸エチルを加え振盪後、有機層を分取する。分取した有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を

20 留去すれば、3-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-メチルアミノカルボニルオキシプロポキシ)-5-クロロ-1,2-ベンゾイソオキサゾールを得る。

(2) 3-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-メチルアミノカルボニルオキシプロポキシ)-5-クロ

25 ロロ-1,2-ベンゾイソオキサゾールをメタノール10

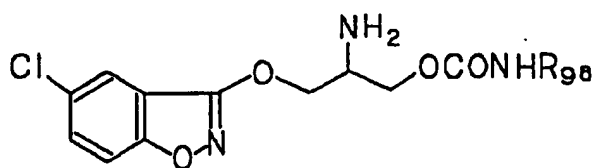
mlに溶解させ、この溶液に塩化水素の2-プロパノール溶液(7.5N) 9.6mlを加え、20-25℃で4.5時間反応させる。反応混合物から減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物に2-プロパノール5mlを加え、析出した結晶を濾取すれば、融点 206-209℃を示す無色結晶の3-(2-アミノ-3-メチルアミノカルボニルオキシプロポキシ)-5-クロロ-1,2-ベンゾイソキサゾール塩酸塩0.30gを得る。

IR(KBr)cm⁻¹: 3440, 3393, 2892, 1721, 1542, 1479, 810

10 実施例 86-88


実施例 85と同様にして、表15の化合物の塩酸塩を得る。なお、表15中のR_{9a}は、次式

15



で表わされる化合物の置換基を示す。

表 1 5

No.	R _{9a}
86	Et
87	-(CH ₂) ₆ CH ₃
88	

10

以下に、表 1 5 に示す化合物の物性を示す。

No. 86: IR(KBr)cm⁻¹; 3441, 2896, 1728, 1543, 1528, 1478,
1366, 1230, 1038, 812

固形物

15 No. 87: IR(KBr)cm⁻¹; 3365, 3033, 2962, 2927, 2856, 1723,
1548, 1364, 817

融点: 204-205°C

No. 88: IR(KBr)cm⁻¹; 3361, 2943, 1719, 1534, 1482, 1359,
1226, 1059, 930, 814

20 融点: 241-243°C

実施例 8 9

3-(2-アミノ-3-メトキシプロポキシ)-5-
クロロ-1, 2-ベンゾイソオキサゾール 0.50 g のメタ
ノール 10ml 溶液に p-トルエンスルホン酸 0.41 g および
25 37% ホルマリン 0.34ml を加え、ついで 15-20°C でナトリ

ウムシアノボロハイドライド0.26 gを加え、1時間同温度で反応させる。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、10% (W/W) 水酸化ナトリウム水溶液を用いてpH10に調整し、有機層を分取する。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、塩化水素のジオキサン溶液 (2.2 N) 0.89mlを加え、析出した結晶を濾取し、アセトンおよびメタノールの混合溶媒で再結晶すれば、融点 163-164°Cを示す無色結晶の5-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-3-メトキシプロポキシ)-1,2-ベンゾイソキサゾール塩酸塩0.35 gを得る。

IR(KBr)cm⁻¹: 2958, 1532, 1472, 1352, 1112, 1005, 819

実施例 9 0

実施例 8 9と同様にして、融点134-139°Cを示す5-クロロ-3-(2-ジメチルアミノ-3-カルバモイルオキシプロポキシ)-1,2-ベンゾイソキサゾール塩酸塩を得る。

IR(KBr)cm⁻¹: 3428, 1740, 1716, 1609, 1537, 1479

実施例 9 1

3-(2-アミノ-3-メトキシプロポキシ)-5-クロロ-1,2-ベンゾイソキサゾール0.50 gおよび3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒド0.5gのメタノール5 ml懸濁液に20-25°Cで、p-トルエンスルホン酸0.41 gを加え、同温度で1時間反応させる。ついで、20-25°Cでナトリウムシアノボロハイ

- ドライド0.13gを加え、一夜同温度で反応させる。反応混合物に水および酢酸エチルを加え、10% (W/W) 水酸化ナトリウム水溶液を用いてpH10に調整し、有機層を分取する。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸
- 5 マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー〔溶離液；n-ヘキサン：酢酸エチル=5：1〕で精製すれば油状物を得る。得られた油状物をジエチルエーテル10mlおよび水1mlに溶解させ、この溶液に塩化水素のジオキサン溶液
- 10 (2.2 N) 0.58mlを加え、析出した結晶を濾取し、50% エタノールで再結晶すれば、融点 191- 192°Cを示す無色結晶の3-[2-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンジル)アミノ-3-メトキシプロポキシ]-5-クロロ-1, 2-ベンゾイソオキサゾール塩
- 15 酸塩0.27gを得る。

IR(KBr)cm⁻¹: 3622, 2985, 1544, 1479, 1441, 1367, 1122,
985, 819

実施例 9 2

- 実施例 9 1 と同様にして、融点 206- 207°Cを示す3
- 20 - (2-ベンジルアミノ-3-メトキシプロポキシ)-5-クロロ-1, 2-ベンゾイソオキサゾール塩酸塩を得る。

IR(KBr)cm⁻¹: 2678, 1542, 1476, 1113, 957, 805, 746, 701

実施例 9 3

- 25 (1) ギ酸0.29mlに無水酢酸0.74mlを加え、40°Cで1時

- 間反応させる。反応混合物にN, N-ジメチルホルムアミド5 mlおよび3-(2-アミノ-3-メトキシプロポキシ)-5-クロロ-1, 2-ベンゾイソオキサゾール1.00 gを加え、同温度で1時間反応させる。反応混合物
- 5 に水および酢酸エチルを加え振盪後、有機層を分取する。分取した有機層に再び水を加え、水酸化ナトリウム水溶液を用いてpH8に調整し、有機層を分取する。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、ジイソプロピルエーテ
- 10 ルおよび酢酸エチルの混合溶媒で再結晶すれば、融点90-92℃を示す無色結晶の5-クロロ-3-(2-ホルミルアミノ-3-メトキシプロポキシ)-1, 2-ベンゾイソオキサゾール0.50 gを得る。
- (2) 5-クロロ-3-(2-ホルミルアミノ-3-メ
- 15 トキシプロポキシ)-1, 2-ベンゾイソオキサゾール0.40 gのテトラヒドロフラン6ml溶液に窒素気流下、-45 - -40℃でナトリウムボロハイドライド0.27 gおよび三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯塩0.86mlを加える。20-25℃まで昇温後、同温度で2時間反応させる。反応
- 20 混合物に氷冷下でメタノール15mlを加え、ついで、塩化水素のジオキサン溶液(2.2 N) 0.58mlを加え10分間攪拌後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物に酢酸エチルおよび水を加え、10%(W/W)水酸化ナトリウム水溶液を用いてpH9に調整し、有機層を分取する。分取し
- 25 た有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム

で乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物を
2-プロパノール 8 ml に溶解させ、この溶液に 20-25℃
で塩化水素のジオキサン溶液 (2.2 N) 0.70 ml を加え、
析出した結晶を濾取すれば、融点 197-198℃を示す無
5 色結晶の 3-(2-メチルアミノ-3-メトキシプロポ
キシ)-5-クロロ-1,2-ベンゾイソオキサゾール
塩酸塩 0.25 g を得る。

IR(KBr) cm^{-1} : 2949, 2812, 1540, 1479, 1367, 1118, 1000,

814

10 実施例 9 4

実施例 9 3 と同様にして、融点 134-142℃を示す 3
-(3-カルバモイルオキシ-2-メチルアミノプロポ
キシ)-5-クロロ-1,2-ベンゾイソオキサゾール
塩酸塩を得る。

15 IR(KBr) cm^{-1} : 3412, 2999, 1733, 1601, 1541, 1478

実施例 9 5

3-(2-アミノ-3-メトキシプロポキシ)-5-
ベンジルオキシ-1,2-ベンゾイソオキサゾール塩酸
塩 0.40 g のメタノール 20 ml 懸濁液に 5%パラジウム炭素
20 0.1 g を添加し、20-25℃、常圧下で接触還元する。反応
液より 5%パラジウム炭素を濾去し、濾液から減圧下に
溶媒を留去する。得られた残留物を 2-プロパノールで
結晶化し、その結晶を濾取すれば、融点 187-190℃を
示す無色結晶の 3-(2-アミノ-3-メトキシプロポ
25 キシ)-5-ヒドロキシ-1,2-ベンゾイソオキサゾ

ール塩酸塩0.16gを得る。

IR(KBr)cm⁻¹: 3477, 3312, 3200, 3039, 2922, 1593, 1537,
1509, 1101

実施例 9 6

5 (1) 5-アミノ-3-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-ヒドロキシプロポキシ)-1, 2-ベンゾイソオキサゾール0.49gの酢酸エチル10ml溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル0.42gを加え、20-25℃で5時間反応させる。反応混合物に水を加え振盪後、有機層を分
10 取する。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー〔溶離液: n-ヘキサン:酢酸エチル=3:2〕で精製すれば、無色結晶の5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-ヒドロキシプロ
15 -tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-ヒドロキシプロポキシ)-1, 2-ベンゾイソオキサゾール0.57gを得る。

(2) 5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-ヒドロキシプロ
20 -tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-ヒドロキシプロポキシ)-1, 2-ベンゾイソオキサゾール0.47gの塩化メチレン10ml溶液に、-45- -40℃でクロロスルホンイソシアナート0.21gを加え、0℃まで昇温し、同温度で1時間反応させる。ついで水10mlを加え、20-25℃で1時間反応させる。反応混合物から減圧下に溶媒を
25 留去し、得られた結晶を濾取すれば、無色結晶の3-

(3-カルバモイルオキシ-2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロポキシ)-5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1,2-ベンゾイソオキサゾール0.47gを得る。

- 5 (3) 3-(3-カルバモイルオキシ-2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロポキシ)-5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1,2-ベンゾイソオキサゾール0.47gのメタノール10ml溶液に、5-10℃で塩化水素のジオキサン溶液(2.2N)5.0mlを加え、20-25℃で一夜反応させる。反応混合物から減圧下に溶媒を留去し、
10 得られた残留物を2-プロパノールで結晶化し、その結晶を濾取すれば、融点230-231℃を示す無色結晶の5-アミノ-3-(2-アミノ-3-カルバモイルオキシプロポキシ)-1,2-ベンゾイソオキサゾール塩酸塩
15 0.21gを得る。

IR(KBr)cm⁻¹:3463,2870,1744,1722,1545,1507

実施例 97

- (1) 5-アミノ-3-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-ヒドロキシプロポキシ)-1,2-ベン
20 ズイソオキサゾール0.59gの塩化メチレン12ml溶液に、5-10℃でギ酸酢酸無水物0.17gを加え、20-25℃で1時間反応させる。反応混合物から減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をn-ヘキサンで結晶化し、その結晶を濾取すれば、融点104-105℃を示す無色結晶の3-
25 (2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-ヒドロキ

シプロポキシ) - 5 - ホルミルアミノ - 1, 2 - ベンゾ
イソオキサゾール 0.52 g を得る。

- (2) 3 - (2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3
- ヒドロキシプロポキシ) - 5 - ホルミルアミノ - 1,
5 2 - ベンゾイソオキサゾール 0.45 g の塩化メチレン
9 ml 懸濁液に、20 - 25°C で 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピ
ラン 0.14 g および p - トルエンスルホン酸ピリジニウム
塩 0.06 g を加え、40°C で 1 時間反応させる。反応混合物
に水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて
10 pH9 に調整し、有機層を分取する。分取した有機層を無
水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去すれ
ば、油状の 3 - [2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ
- 3 - (2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピラニルオキシ)
プロポキシ] - 5 - ホルミルアミノ - 1, 2 - ベンゾイ
15 ソオキサゾールを得る。

- (3) 3 - [2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3
- (2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピラニルオキシ) プ
ロポキシ] - 5 - ホルミルアミノ - 1, 2 - ベンゾイソ
オキサゾールをテトラヒドロフラン 9 ml に溶解させ、5
20 - 10°C でジボランのテトラヒドロフラン溶液 (1 M)
3.2 ml を加え、20 - 25°C で 1 時間反応させる。ついで、
水 9 ml を加え、6 N 塩酸を用いて pH0 に調整し、20 - 25
°C で 1 時間反応させる。反応混合物を減圧下に濃縮し、
酢酸エチルを加え振盪後、水層を分取する。分取した水
25 層に再び、酢酸エチルを加え、炭酸カリウムを用いて

pH11に調整し、有機層を分取する。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去すれば、褐色油状の3-(2-アミノ-3-ヒドロキシプロポキシ)-5-メチルアミノ-1, 2-ベンゾイソオキサゾール0.22gを得る。

- (4) 3-(2-アミノ-3-ヒドロキシプロポキシ)-5-メチルアミノ-1, 2-ベンゾイソオキサゾール0.19gの酢酸エチル5ml溶液に、20-25℃で二炭酸ジ-tert-ブチル0.26gを加え、同温度で5時間反応させる。
- 10 反応混合物に水を加え振盪後、有機層を分取する。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー〔溶離液：n-ヘキサン：酢酸エチル=1：1〕で精製すれば、融点109-112℃
- 15 を示す無色結晶の3-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-ヒドロキシプロポキシ)-5-(N-メチル-N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1, 2-ベンゾイソオキサゾール0.19gを得る。

- (5) 3-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-ヒドロキシプロポキシ)-5-(N-メチル-N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1, 2-ベンゾイソオキサゾール0.11gの塩化メチレン5ml溶液に、-45-40℃でクロスルホニルイソシアナート0.10gを加え0℃まで昇温し、同温度で1時間反応させる。反応混
- 25 合物に水10mlを加え、20-25℃で1時間反応させ、有機

層を分取する。分取した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去すれば、黄色油状の 3-(3-カルバモイルオキシ-2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロポキシ)-5-(N-メチル-N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1,2-ベンゾイソオキサゾール 0.10 g を得る。

(6) 3-(3-カルバモイルオキシ-2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロポキシ)-5-(N-メチル-N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1,2-ベンゾイソオキサゾール 0.10 g のメタノール 5 ml 溶液に、5-10°C で塩化水素のジオキサン溶液 (2.2N) 1.2 ml を加え、20-25°C で一夜反応させる。反応混合物から減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物を 2-プロパノールで結晶化させ、その結晶を濾取すれば、融点 179-185 °C を示す無色結晶の 3-(2-アミノ-3-カルバモイルオキシプロポキシ)-5-メチルアミノ-1,2-ベンゾイソオキサゾール塩酸塩 0.03 g を得る。

IR(KBr)cm⁻¹: 3445, 1732, 1716, 1651, 1634, 1539, 1506

実施例 9 8

実施例 9 7 と同様にして得られた褐色油状の 3-(2-アミノ-3-カルバモイルオキシプロポキシ)-5-n-ブチルアミノ-1,2-ベンゾイソオキサゾール 0.17 g の酢酸エチル 2 ml 溶液を酢酸 0.07 g の酢酸エチル 4 ml 溶液に加え、析出した結晶を濾取すれば、分解点 135°C を示す無色結晶の 3-(2-アミノ-3-カルバモ

イルオキシプロポキシ) - 5 - n - ブチルアミノ - 1 ,
2 - ベンゾイソオキサゾール 砒酸塩 0.16 g を得る。

IR(KBr)cm⁻¹: 3444, 2964, 1731, 1722, 1715, 1626, 1539,
1458, 1403

5 実施例 9 9

(1) 5 - アミノ - 3 - (2 - tert - ブトキシカルボニ
ルアミノ - 3 - ヒドロキシプロポキシ) - 1 , 2 - ベン
ゾイソオキサゾール 0.61 g のメタノール 18ml 溶液に、20
- 25℃ で塩化水素のジオキサン溶液 (2.2 N) 1.3 ml お
よび 37% ホルマリン 0.49 g を加え、ついで 15 - 20℃ でナ
トリウムシアノボロハイドライド 0.19 g を加え、同温度
で 30 分間反応させる。反応混合物に酢酸エチルおよび水
を加え、水酸化ナトリウム水溶液を用いて pH10 に調整し、
有機層を分取する。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄
し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留
去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー

[溶離液: n - ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 2] で精製
すれば、褐色油状の 3 - (2 - tert - ブトキシカルボニ
ルアミノ - 3 - ヒドロキシプロポキシ) - 5 - ジメチル
アミノ - 1 , 2 - ベンゾイソオキサゾール 0.60 g を得る。

(2) 3 - (2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3
- ヒドロキシプロポキシ) - 5 - ジメチルアミノ - 1 ,
2 - ベンゾイソオキサゾール 0.58 g の塩化メチレン 12ml
溶液に、- 35 - - 30℃ でトリクロロアセチルイソシアナ
ート 0.26 g を加え、0℃ まで昇温し、同温度で 1 時間反

- 応させる。反応混合物に水10mlを加え、20-25℃で1時間反応させ、有機層を分取する。分取した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去すれば、褐色油状の3-(3-カルバモイルオキシ-2-tert-
5 ブトキシカルボニルアミノプロポキシ)-5-ジメチルアミノ-1,2-ベンゾイソオキサゾール0.94gを得る。
- (3) 3-(3-カルバモイルオキシ-2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロポキシ)-5-ジメチルアミノ-1,2-ベンゾイソオキサゾール0.94gのメタノール
10 19ml溶液に、5-10℃で塩化水素のジオキサン溶液(2.2N)7.5mlを加え、20-25℃で一夜反応させる。反応混合物から減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物を2-プロパノールで結晶化し、その結晶を濾取すれば、融点183-186℃を示す無色結晶の3-(2-アミノ-
15 3-カルバモイルオキシプロポキシ)-5-ジメチルアミノ-1,2-ベンゾイソオキサゾール塩酸塩0.34gを得る。

IR(KBr)cm⁻¹:3440,1742,1543,1477,1459,1405

実施例100

- 20 (1) 60%水素化ナトリウム0.24gのN,N-ジメチルホルムアミド10ml溶液に、室温で2-(2-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)-2-トリチルアミノエタノール2.0g、N,N-ジメチルホルムアミド10ml溶液を滴下後、80℃まで徐々に昇温し、3,5-ジクロロ-1,
25 2-ベンゾイソオキサゾール1.03gを加え、同温度で1

時間反応させる。冷却後、水および酢酸エチルを加え、析出した結晶を濾取する。濾液の有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られた結晶を先に濾取した結晶と
5 合わせれば、無色結晶の5-クロロ-3-[2-(2-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル)-2-トリチルアミノエトキシ]-1, 2-ベンゾイソキサゾール1.81gを得る。

(2) 5-クロロ-3-[2-(2-メチル-1, 3-
10 チアゾール-5-イル)-2-トリチルアミノエトキシ]-1, 2-ベンゾイソキサゾール1.7gのクロロホルム17mlおよびメタノール17ml溶液に、室温で塩化水素の2-プロパノール溶液(7.5 N) 2.05mlを加え、同温度で2時間反応させた後に、減圧下に溶媒を留去する。
15 得られた残留物に2-プロパノールを加え、攪拌後、析出した結晶を濾取すれば、融点 212°Cを示す無色結晶の5-クロロ-3-[2-(2-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル)-2-アミノエトキシ]-1, 2-ベンゾイソキサゾール塩酸塩0.90gを得る。

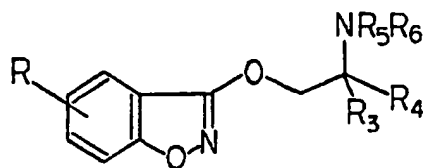
20 IR(KBr)cm⁻¹: 3445, 2898, 1540, 1515, 1479, 1359, 1319, 944, 939, 822

実施例 101-109

実施例 100 と同様にして、表 16 の化合物を得る。

なお、表 16 中の R、R₃、R₄、R₅ および R₆ は、

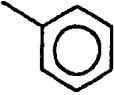
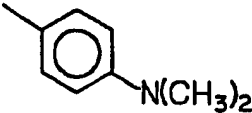
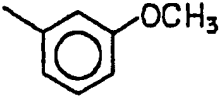
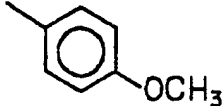
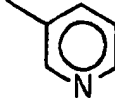
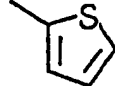
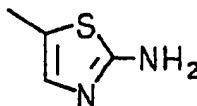
25 次式



5

で表わされる化合物の置換基を示す。さらに、表中の R
の各基に付された数値は、置換位置を示す。

表 1 6

No.	R	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
5	101	5, Cl	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$	H	H
	102	5, Cl	$-(\text{CH}_2)_5-$	H	H
10	103	5, Cl	H		H
	104	5, Cl	H		H
	105	5, Cl	H		H
15	106	5, Cl	H		H
	107	5, Cl	H		H
20	108 ^{*1}	5, Cl	H		H
	109	5, Cl	H		H

*1 : R₃およびR₄が結合する炭素原子は、S配位である。

以下に表 1 6 に示す化合物の物性を示す。(* は塩酸塩の物性を示す。)

No. 101: IR(KBr) * cm^{-1} ; 3446, 2856, 1548, 1534, 1477,
1379, 1306, 988, 812, 673

5 融点 * ; 213.5 - 215.5°C

No. 102: IR(KBr) * cm^{-1} ; 3444, 2947, 1539, 1479, 1481,
1359, 1318, 1258, 1122, 1006,
928, 818

融点 * ; 258.7 - 259.5°C (分解)

10 No. 103: IR(KBr) * cm^{-1} ; 3444, 2929, 1537, 1509, 1477,
1373, 1308, 806, 700

融点 * ; 235 - 238°C

No. 104: IR(KBr) * cm^{-1} ; 3424, 2958, 2662, 1542, 1518,
1476, 1365, 1130, 932, 827

15 融点 * ; 213.8 - 215.8°C (分解)

No. 105: IR(KBr) cm^{-1} ; 3383, 2939, 1609, 1536, 1475, 1439,
1358, 1310, 1259, 1048, 929, 808, 700

融点 * ; 239.0 - 240.9°C (分解)

No. 106: IR(KBr) * cm^{-1} ; 2962, 1614, 1538, 1520, 1478,
1436, 1366, 1258, 1183, 1030, 810,
681

融点 * ; 246 - 248°C (分解)

No. 107: IR(KBr) * cm^{-1} ; 3448, 3033, 2944, 2881, 1544,
1474, 1434, 1366, 1004, 816, 687

25 融点 * ; 253 - 255°C

No.108:IR(KBr)* cm^{-1} :3446, 2880, 1541, 1514, 1477,

1438, 1371, 1315

融点* :217.0 - 220.1°C

No.109:IR(KBr) cm^{-1} :3383, 3112, 2363, 1538, 1480, 1439,

5 1352, 1319, 1259

融点* :<194.7°C (分解)

実施例 1 1 0

- (1) 3-[2-アミノ-2-(3-メトキシフェニル)エトキシ]-5-クロロ-1, 2-ベンゾイソオキサゾール2.3gの塩化メチレン20ml溶液に、氷冷下、三臭化ホウ素の塩化メチレン溶液(1.0M) 22mlを15分間を要して滴下し、同温度で30分反応させる。ついで、不溶物を濾去し、濾液に水および酢酸エチルを加えて10%水酸化ナトリウム水溶液でpH8.5に調整し、振盪後、析出した結晶を濾取する。濾液の有機層を分取し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られた結晶を、先に濾取した結晶と合わせて乾燥すれば、無色結晶の3-[2-アミノ-2-(3-ヒドロキシフェニル)エトキシ]-5-クロロ-1, 2-ベンゾイソオキサゾール2.0gを得る。
- (2) 3-[2-アミノ-2-(3-ヒドロキシフェニル)エトキシ]-5-クロロ-1, 2-ベンゾイソオキサゾール0.62gのエタノール15ml溶液に、室温で塩化水素の2-プロパノール溶液(6.5M) 1.5mlを加えた後
- 25 に、析出した結晶を濾取後、乾燥すれば、融点 240.5-

243.4 °Cを示す無色結晶の3-[2-アミノ-2-(3-ヒドロキシフェニル)エトキシ]-5-クロロ-1,2-ベンゾイソキサゾール塩酸塩0.45gを得る。

IR(KBr)cm⁻¹:3358, 2992, 1593, 1534, 1512, 1472, 1359,

5 1234, 1060, 817, 698

実施例 1 1 1

- (1) 3-[2-アミノ-2-(3-ヒドロキシフェニル)エトキシ]-5-クロロ-1,2-ベンゾイソキサゾール0.7gのN,N-ジメチルホルムアミド7ml溶液
10 に、室温でトリエチルアミン0.307gおよび二炭酸ジ-tert-ブチル0.55gを加え、同温度で1.5時間反応させる。ついで、水および酢酸エチルを加え、pH3.0に調整し、振盪後、有機層を分取する。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧
15 下に溶媒を留去する。得られた残留物にジイソプロピルエーテルを加え、攪拌後、析出した結晶を濾取すれば、無色固体の3-[2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-(3-ヒドロキシフェニル)エトキシ]-5-クロロ-1,2-ベンゾイソキサゾール0.46gを得る。
- 20 (2) 3-[2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-(3-ヒドロキシフェニル)エトキシ]-5-クロロ-1,2-ベンゾイソキサゾール0.40gの塩化メチレン10ml溶液に、-30°Cでクロロスルホニルイソシアネート0.20gを加えた後、0°Cまで徐々に昇温し、水5ml
25 を加えて同温度で30分間反応させる。減圧下に溶媒を留

去し、得られた残留物に水および酢酸エチルを加えて、振盪後、有機層を分取する。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去する。得られた油状物をメタノール20mlおよびクロロホルム20mlに溶解させ、室温で塩化水素の2-プロパノール溶液(6.5M)3.0mlを加え、同温度で18時間反応させた後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物に2-プロパノールを加え、攪拌後、析出した結晶を濾取すれば、融点 232.0- 233.5℃を示す無色結晶の3-[2-アミノ-2-(3-カルバモイルオキシフェニル)エトキシ]-5-クロロ-1,2-ベンゾイソオキサゾール塩酸塩0.3gを得る。

IR(KBr)cm⁻¹: 3447, 2921, 1742, 1609, 1540, 1477, 1361, 1235, 1002, 810

15 実施例 1 1 2

実施例 1 1 0 と同様にして、3-[2-アミノ-2-(4-メトキシフェニル)エトキシ]-5-クロロ-1,2-ベンゾイソオキサゾールより、3-[2-アミノ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エトキシ]-5-クロロ-1,2-ベンゾイソオキサゾール塩酸塩を得る。

IR(KBr)cm⁻¹: 3422, 3022, 1616, 1539, 1520, 1499, 1476, 1365, 1258, 825, 812

実施例 1 1 3

実施例 1 1 1 と同様にして、3-[2-アミノ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エトキシ]-5-クロロ-

1, 2-ベンゾイソオキサゾールより、3-[2-アミノ-2-(4-カルバモイルオキシフェニル)エトキシ]-5-クロロ-1, 2-ベンゾイソオキサゾール塩酸塩を得る。

5 実施例 114

(1) 60% (W/W) 水素化ナトリウム 2.24 g のテトラヒドロフラン 20 ml 懸濁液に、20-25℃で、2-アミノ-1-ペンタノール 2.86 g のテトラヒドロフラン 2 ml 溶液を加え、2 時間還流する。ついで、還流下、3-クロロ-1, 2-ベンゾイソオキサゾール 4.3 g のテトラヒドロフラン 30 ml 溶液を加え、さらに 1 時間還流する。冷却後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物に酢酸エチルおよび水を加え振盪後、有機層を分取する。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、
10 シリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶離液; クロロホルム:メタノール=20:1] で精製すれば、油状物の 3-(2-アミノペンチルオキシ)-1, 2-ベンゾイソオキサゾール 5.38 g を得る。

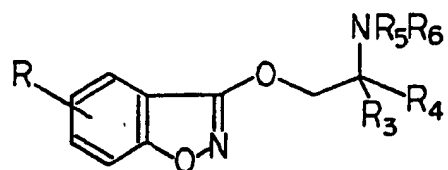
(2) 3-(2-アミノペンチルオキシ)-1, 2-ベンゾイソオキサゾール 2 g の酢酸エチル溶液 20 ml に、塩化水素のジオキサン溶液 (2.2N) 20 ml を加え、析出した結晶を濾取すれば、融点 205.8-206.5℃を示す無色結晶の 3-(2-アミノペンチルオキシ)-1, 2-ベンゾイソオキサゾール塩酸塩 1.05 g を得る。

25 IR(KBr) cm^{-1} : 2962, 1614, 1542, 1445

実施例 1 1 5 - 1 3 5

実施例 1 1 4 と同様にして、表 1 7 a - 表 1 7 c の化合物およびそれらの塩酸塩を得る。なお、表 1 7 a - 表 1 7 c 中の R、R₃、R₄、R₅ および R₆ は、次式


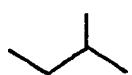
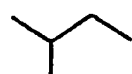

5



で表わされる化合物の置換基を示す。

10 さらに、表中の R の各基に付された数値は、置換位置を示す。

表 1 7 a

	No.	R	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
5	115	5, Cl	H	CH ₃	H	H
	116	5, Cl	H	CH ₂ CH ₃	H	H
	^{*2} 117	5, Cl	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H
10	^{*1} 118	5, Cl	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H
	^{*2} 119	5, Cl	H		H	H
	^{*1} 120	5, Cl	H		H	H
15	^{*1} 121	5, Cl	H		H	H
	^{*1} 122	5, Cl	H		H	H

^{*1} : R₃ および R₄ が結合している炭素原子は S 配置である。

^{*2} : R₃ および R₄ が結合している炭素原子は R 配置である。

表 1 7 b

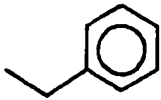

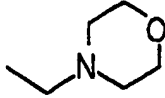




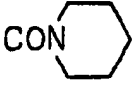

	No.	R	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
5	123	5, Cl	H		H	H
	124	5, Cl	H	 F	H	H
	125	5, Cl	H		H	H
	126	5, Cl	H	 OCH ₃	H	H
	127	5, Cl	H	 SCH ₃	H	H
15	128	5, Cl	H	 CONH ₂	H	H
	129	5, Cl	H	 CON 	H	H
	130	5, Cl	H	 CONH ₂	H	H

表 1 7 c

No.	R	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
131	H	H	CH ₃	H	H
132	H	H	CH ₂ CH ₃	H	H
133	5, Cl	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H
134	5, CH ₃	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H
135	5, OCH ₃	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H

15

以下に表 1 7 a - 表 1 7 c に示す化合物の物性を示す。

(* は、塩酸塩の物性を示す。)

No. 115: IR(KBr) * cm^{-1} ; 3451, 2925, 1542, 1478, 1365, 810

融点 * ; 236.1 - 238.1°C

20 No. 116: IR(KBr) * cm^{-1} ; 3446, 2969, 1610, 1541, 1508, 1478,

1438, 1369, 1318, 1261, 1122, 934,

812, 687, 558

融点 * ; 237.5 - 238.3°C (分解)

No. 117: IR(KBr) cm^{-1} ; 2963, 1611, 1545, 1514, 1479, 1461,

25

1439, 1364, 1319

融点 * ; 238 - 241°C

No. 118: IR(KBr) * cm^{-1} ; 2963, 1611, 1545, 1514, 1479,
1461, 1439, 1364, 1319

融点 * ; 242.7 - 244.6°C

5 No. 119: IR(KBr) * cm^{-1} ; 3444, 3041, 2967, 2889, 1610,
1544, 1519, 1478, 1439, 1368,
1319

融点 * ; 232 - 235°C

No. 120: IR(KBr) * cm^{-1} ; 3446, 2959, 1543, 1509, 1478,
10 1439, 1373, 1318, 932, 807

融点 * ; 240.0 - 241.5°C (分解)

No. 121: IR(KBr) cm^{-1} ; 3383, 2963, 1610, 1539, 1476, 1441,
1363, 1311, 1259

融点 * ; 232.8 - 235.0°C (分解)

15 No. 122: IR(KBr) * cm^{-1} ; 3446, 2969, 1608, 1538, 1519,
1478, 1439, 1362, 1312, 1260,
935, 811, 517

融点 * ; 234.5 - 236.4°C (分解)

No. 123: IR(KBr) * cm^{-1} ; 3448, 2930, 1609, 1534, 1506,
20 1479, 1370, 1313, 1011, 934, 820,
745, 698, 555

融点 * ; 237.6 - 238.2°C

No. 124: IR(KBr) * cm^{-1} ; 2860, 2700, 2625, 1610, 1592,
1545, 1523, 1480, 1363, 1318,
25 1227, 1120, 800

融点* : 217.5 - 218.5°C (分解)

No. 125: IR(KBr) cm^{-1} : 3382, 2958, 2855, 2811, 1540, 1476,

1456, 1359, 1310, 1119, 867

融点* : 244.6 - 245.4°C

5 No. 126: IR(KBr)* cm^{-1} : 3446, 2927, 1541, 1478, 1439,

1368, 1117, 932, 810, 688, 558

融点* : 199 - 202°C

No. 127: IR(KBr)* cm^{-1} : 3446, 3052, 1542, 1502, 1479,

1439, 1356, 1319, 812

10 融点* : 203.0 - 205.5°C

No. 128: IR(KBr)* cm^{-1} : 3365, 3198, 2943, 1669, 1616,

1538, 1477, 1365, 1319, 1228,

805, 566

融点* : 209.5 - 211.5°C

15 No. 129: IR(KBr)* cm^{-1} : 3420, 2941, 1632, 1540, 1478,

1441, 1356, 1254, 1124, 1010,

932, 812, 556

融点* : 128 - 131°C

No. 130: IR(KBr)* cm^{-1} : 3446, 2956, 1743, 1543, 1478,

20 1438, 1204, 1112, 811

融点* : 199.4 - 200.4°C

No. 131: IR(KBr)* cm^{-1} : 3448, 2961, 1613, 1540, 1525,

1444, 1373, 1232, 748

融点* : 234°C

25 No. 132: IR(KBr)* cm^{-1} : 2884, 1613, 1539, 1517, 1444

融点* : 221.0 - 221.6°C

No. 133: IR(KBr)* cm^{-1} : 2963, 1609, 1541, 1518, 1438,

1364, 1319

融点* : 235.8 - 237.7°C

5 No. 134: IR(KBr)* cm^{-1} : 2958, 1609, 1542, 1520, 1495,

1465, 1365, 1238, 1008, 804, 560

融点* : 222.0 - 224.5°C (分解)

No. 135: IR(KBr)* cm^{-1} : 3447, 2966, 2873, 1544, 1514,

1498, 1435, 1340, 1218, 1103, 807

10 融点* : 218 - 221°C (分解)

実施例 1 3 6

- (1) 3 - (2 - アミノ - 4 - メトキシブトキシ) - 5
- クロロ - 1, 2 - ベンゾイソオキサゾール 0.67 g の塩
化メチレン 10 ml 溶液に、氷冷下、三臭化ホウ素の塩化メ
チレン溶液 (1.0 M) 12 ml を 15 分間を要して滴下し、同温
15 度で 30 分間反応させる。反応混合物に水を加え、10% 水
酸化ナトリウム水溶液で pH 8.5 に調整し、振盪後有機層
を分取する。水層を塩化メチレンで 3 回抽出し、抽出液
を先に分取した有機層と合わせて、飽和食塩水で洗浄し、
20 無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去す
る。得られた油状物を塩化メチレン 10 ml に溶解させ、こ
れに室温でトリエチルアミン 0.37 g および二炭酸ジ
tert - ブチル 0.66 g を加え、同温度で 18 時間反応させる。
ついで、水を加えて振盪し、有機層を分取後、飽和食塩
25 水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧

下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー〔溶離液；ベンゼン：酢酸エチル＝3：1〕で精製すれば、油状物の3-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ヒドロキシブトキシ)-5-クロロ-1,2-ベンゾイソキサゾール0.67gを得る。

IR(ニト)cm⁻¹: 3422, 3357, 2977, 1694, 1611, 1538, 1478,

1441, 1369, 1311, 1168, 1055, 928, 809

(2) 3-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ヒドロキシブトキシ)-5-クロロ-1,2-ベンゾイソキサゾール0.67gの塩化メチレン6ml溶液に
-30℃でクロスルホニルイソシアネート0.30gを加え、徐々に0℃まで昇温後、水5mlを加えて30分間攪拌する。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物に水および酢酸エチルを加えて振盪後、有機層を分取する。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られた油状物をメタノール8mlに溶解させ、これに室温で塩化水素の2-プロパノール溶液(6.5M)1.5mlを加え、同温度で18時間反応させる。析出した結晶を濾取すれば、融点213.5-215.5℃を示す無色結晶の3-(2-アミノ-4-カルバモイルオキシブトキシ)-5-クロロ-1,2-ベンゾイソキサゾール塩酸塩0.29gを得る。

IR(KBr)cm⁻¹: 3409, 3026, 1706, 1543, 1473, 1433, 1344,

1082, 822

融点: 213.5-215.5℃(分解)

実施例 1 3 7

60% (W/W) 水素化ナトリウム 0.44 g の N, N-ジメチルホルムアミド 6 ml 懸濁液に、氷冷下、(R)-3-メチルチオ-2-トリチルアミノ-1-プロパノール 4.0 g
5 の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 15 ml を 15 分間を要して滴下し、徐々に 80°C まで昇温後、これを 3, 5-ジクロロ-1, 2-ベンゾイソオキサゾール 2.07 g の N, N-ジメチルホルムアミド 10 ml 溶液に加え、同温度で 1
10 時間反応させる。冷却後、水および酢酸エチルを加えて振盪し、有機層を分取する。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー [溶離液: n-ヘキサン: 酢酸エチル = 20:1] で精製すれば、油状物の (R)-5-クロロ-3-(3-
15 メチルチオ-2-トリチルアミノプロポキシ)-1, 2-ベンゾイソオキサゾール 4.4 g を得る。

IR(KBr) cm^{-1} ; 3448, 3057, 2921, 1610, 1539, 1486, 1475,

1439, 1358, 1283, 1258, 1028, 810, 708

実施例 1 3 8

20 (R)-5-クロロ-3-(3-メチルチオ-2-トリチルアミノプロポキシ)-1, 2-ベンゾイソオキサゾール 2.41 g のメタノール 5 ml 溶液に、室温で塩化水素の 2-プロパノール溶液 (6.5 M) 6.0 ml を加え、同温度で 3 時間反応させた後、減圧下に溶媒を留去する。得
25 られた残留物に酢酸エチルを加え、析出した結晶を濾取

し、乾燥すれば、融点 $195.0 - 198.2^{\circ}\text{C}$ （分解）を示す無色結晶の（R）-3-（2-アミノ-3-メチルチオプロポキシ）-5-クロロ-1, 2-ベンゾイソキサゾール塩酸塩 0.72g を得る。

5 IR(KBr) cm^{-1} ; 3449, 2915, 1543, 1500, 1478, 1439, 1365,

1318

実施例 139

（R）-3-（2-アミノ-3-メチルチオプロポキシ）-5-クロロ-1, 2-ベンゾイソキサゾール

10 0.54g の塩化メチレン 5ml 溶液に、氷冷下、 m -クロロ過安息香酸 0.43g を加え、同温度で30分間反応させた後、 m -クロロ過安息香酸 0.21g を加え、同温度でさらに30分間反応させる。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、振盪し、有機層を分取する。分取した

15 有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー〔溶離液；クロロホルム：メタノール=20:1〕で精製すれば、油状物の（R）-3-（2-アミノ-3-メタンスルフィニルプロポキシ）-5-クロロ-1, 2-ベンゾイソキサゾール（化合物

20 No.139-1） 0.14g および油状物の（R）-3-（2-アミノ-3-メタンスルホニルプロポキシ）-5-クロロ-1, 2-ベンゾイソキサゾール（化合物No.139-2） 0.38g を得る。

25 No.139-1: IR(ニト) cm^{-1} ; 3373, 1610, 1539, 1477, 1440, 1364,

1311, 1260, 1020

No. 139-2: IR(ニート) cm^{-1} : 3379, 1540, 1477, 1360, 1300, 1138

実施例 1 4 0

(R) - 3 - (2 - アミノ - 3 - メタンスルフィニル
5 プロポキシ) - 5 - クロロ - 1, 2 - ベンゾイソオキサ
ゾール 0.14 g の塩化メチレン 2 ml 溶液に、塩化水素の 2
- プロパノール溶液 (6.5 M) 0.4 ml を加え、析出した
結晶を濾取すれば、無色結晶の (R) - 3 - (2 - アミ
10 - 1, 2 - ベンゾイソオキサゾール塩酸塩 0.07 g を得る。
IR(KBr) cm^{-1} : 3420, 2914, 1610, 1538, 1479, 1358, 1260,

1015, 934, 807, 690, 555

実施例 1 4 1

(R) - 3 - (2 - アミノ - 3 - メタンスルホニル
15 プロポキシ) - 5 - クロロ - 1, 2 - ベンゾイソオキサ
ゾール 0.38 g の塩化メチレン 4 ml 溶液に、塩化水素の 2 -
プロパノール溶液 (6.5 M) 1 ml を加え、析出した結晶
を濾取すれば、融点 189.9 - 192.5 °C (分解) を示す無
色結晶の (R) - 3 - (2 - アミノ - 3 - メタンスルホ
20 ニルプロポキシ) - 5 - クロロ - 1, 2 - ベンゾイソオ
キサゾール塩酸塩 0.22 g を得る。

IR(KBr) cm^{-1} : 3564, 2983, 1611, 1547, 1476, 1309, 1142,

1012, 810, 535

実施例 1 4 2

25 60% (W/W) 水素化ナトリウム 0.14 g の N, N - ジメチ

ルホルムアミド15ml懸濁液に、室温で2-トリチルアミノ-3-(1-トリチル-4-イミダゾリル)-1-プロパノール2.0gのN,N-ジメチルホルムアミド10ml溶液を15分間を要して滴下した後、徐々に80℃まで昇温し、

5 これを3, 5-ジクロロ-1, 2-ベンゾイソオキサゾール0.6gのN,N-ジメチルホルムアミド10ml溶液に加え、同温度で6時間反応させる。冷却後、水および酢酸エチルを加えて振盪し、有機層を分取する。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー〔溶離液：n-ヘキサン：酢酸エチル=3：1〕で精製すれば、融点113.4-114.7℃を示す無色結晶の5-クロロ-3-[2-トリチルアミノ-3-(1-トリチル-4-イミダゾリル)プロポキシ]-1, 2-ベンゾイソオキサゾール1.12gを得る。

15 IR(KBr)cm⁻¹: 3445, 3057, 2967, 1596, 1538, 1490, 1474, 1446, 1364, 1310, 1155, 747, 702

実施例 1 4 3

5-クロロ-3-[2-トリチルアミノ-3-(1-トリチル-4-イミダゾリル)プロポキシ]-1, 2-ベンゾイソオキサゾール0.91gの塩化メチレン2ml溶液に、室温で塩化水素の2-プロパノール溶液(6.5M) 2.2mlを加え、同温度で24時間反応させた後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物にジイソプロピルエー

25 テルを加え、析出した結晶を濾取すれば、融点 246.0-

248.4 °C (分解) を示す無色結晶の 3 - [2 - アミノ -
3 - (4 - イミダゾリル) プロポキシ] - 5 - クロロ -
1, 2 - ベンゾイソオキサゾール二塩酸塩 0.4g を得る。
IR(KBr)cm⁻¹: 3070, 2896, 2612, 1622, 1546, 1475, 1431,

5 1362, 1316, 1000, 809, 689, 629, 555

実施例 1 4 4

(1) 3 - [2 - アミノ - 3 - (4 - イミダゾリル) プ
ロポキシ] - 5 - クロロ - 1, 2 - ベンゾイソオキサゾ
ール二塩酸塩 0.24 g のテトラヒドロフラン 5 ml 溶液に、
10 室温でトリエチルアミン 0.14 g および二炭酸ジ - tert -
ブチル 0.17 g を加え、同温度で 3 時間反応させる。反応
混合物に水および酢酸エチルを加えて振盪し、有機層を
分取する。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水
硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下に溶媒を留去し、
15 得られた残留物をカラムクロマトグラフィー [溶離液：
クロロホルム：メタノール = 10:1] で精製すれば、黄色
固体の 3 - [2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3
- (4 - イミダゾリル) プロポキシ] - 5 - クロロ - 1,
2 - ベンゾイソオキサゾール 0.15 g を得る。
20 IR(KBr)cm⁻¹: 3321, 3104, 2977, 2855, 1698, 1539, 1478,

1365, 1279, 1251, 1174, 1055, 938, 816

(2) 3 - [2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3
- (4 - イミダゾリル) プロポキシ] - 5 - クロロ - 1,
2 - ベンゾイソオキサゾール 0.12 g のピリジン 3 ml 溶液
25 に、室温でジメチルカルバモイルクロリド 0.05 g を加え、

50℃で2時間反応させる。冷却後、水および酢酸エチルを加えて振盪し、有機層を分取する。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去すれば、油状物の3-[2-tert-
5 ブトキシカルボニルアミノ-3-(1-ジメチルカルバモイル-4-イミダゾリル)プロポキシ]-5-クロロ-1,2-ベンゾイソオキサゾール0.2gを得る。

IR(KBr)cm⁻¹: 3366, 2984, 1689, 1542, 1519, 1478, 1405,

1258, 1168, 1062, 931

10 (3) 3-[2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(1-ジメチルカルバモイル-4-イミダゾリル)プロポキシ]-5-クロロ-1,2-ベンゾイソオキサゾール0.2gのメタノール2ml溶液に、室温で、塩化水素の2-プロパノール溶液(6.5M)1.2mlを加え、同温度
15 で10時間反応させた後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物にジイソプロピルエーテルを加え、析出した結晶を濾取すれば、融点167.0-169.5℃(分解)を示す淡褐色結晶の3-[2-アミノ-3-(1-ジメチルカルバモイル-4-イミダゾリル)プロポキシ]-5-
20 クロロ-1,2-ベンゾイソオキサゾール塩酸塩0.1gを得る。

IR(KBr)cm⁻¹: 3384, 2997, 1725, 1542, 1478, 1362, 1174,

1010, 824

実施例 145

25 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(3-ベ

ンゼンスルホニルオキシ-イソオキサゾール-5-イル)
-1-プロパノール0.5gのテトラヒドロフラン5 ml溶液
に、氷冷下、5-クロロ-3-ヒドロキシ-1, 2-ベン
ゾイソオキサゾール0.21 g、トリフェニルホスフィン
5 0.43 g およびアゾジカルボン酸ジエチル0.28 gを加え、
室温で24時間反応後、減圧下に溶媒を留去する。得られ
た残留物をカラムクロマトグラフィー〔溶離液：n-ヘキ
サン：酢酸エチル=4：1〕で精製すれば、油状物の3-
〔2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(3-
10 ベンゼンスルホニルオキシ-5-イソオキサゾリル)プロ
ポキシ〕-5-クロロ-1, 2-ベンゾイソオキサゾ
ール0.5gを得る。

IR(KBr)cm⁻¹; 3420, 2980, 1716, 1609, 1540, 1477, 1435,
1368, 1196, 1025, 754, 582

15 実施例 1 4 6

3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-ヒドロキ
シブチロニトリル1.0gのテトラヒドロフラン15ml溶液に、
氷冷下、5-クロロ-3-ヒドロキシ-1, 2-ベンゾ
イソオキサゾール0.85 g、トリフェニルホスフィン1.71
20 g およびアゾジカルボン酸ジエチル1.14 gを加え、室温
で24時間反応させた後、減圧下に溶媒を留去する。得ら
れた残留物をカラムクロマトグラフィー〔溶離液：n-ヘ
キサン：酢酸エチル=5：1〕で精製すれば、融点
147.2 - 147.9 °Cを示す3-(2-tert-ブトキシカル
25 ボニルアミノ-3-シアノプロポキシ)-5-クロロ-

1, 2-ベンゾイソオキサゾール 1.29 g を得る。

IR(KBr) cm^{-1} : 3312, 2973, 2245, 1715, 1539, 1478, 1361,

1249, 1156

実施例 1 4 7

5 3-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-シアノプロポキシ)-5-クロロ-1, 2-ベンゾイソオキサゾール 1.0g のメタノール 15ml 懸濁液に、室温で塩化水素の 2-プロパノール溶液 (6.5 M) 7.8 ml を加え、同温度で 7 時間反応させた後、減圧下に溶媒を留去する。

10 得られた残留物にジイソプロピルエーテルを加え、析出した結晶を濾取すれば、融点 188.8 - 190.9 °C (分解) を示す無色結晶の 3-(2-アミノ-3-シアノプロポキシ)-5-クロロ-1, 2-ベンゾイソオキサゾール塩酸塩 0.78 g を得る。

15 IR(KBr) cm^{-1} : 3420, 2892, 2361, 1610, 1539, 1478, 1338,

1260, 1124, 807

実施例 1 4 8

3-(2-アミノペンチルオキシ)-5-クロロ-1, 2-ベンゾイソオキサゾール 0.5g のメタノール 5 ml 溶液
20 に、37% ホルマリン 5 ml を加え、ついで氷冷下、シアノ水素化ホウ素ナトリウム 0.16 g を加え、室温で 24 時間反応させた後、2 N 塩酸を加え pH 1.5 に調整し、さらに 30 分間攪拌する。反応混合物に酢酸エチルを加え、10% (W/W) 水酸化ナトリウム水溶液を用いて pH 9.5 に調整し、
25 有機層を分取する。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄

し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー
[溶離液；クロロホルム：メタノール＝20:1]で精製した後、これを酢酸エチルに溶解し、これに塩化水素のジ
5 オキサン溶液（2.2N）5 mlを加え、析出した結晶を濾取すれば、融点 137.1－137.7℃を示す無色結晶の5－クロロ－3－（2－ジメチルアミノペンチルオキシ）－1，2－ベンゾイソオキサゾール塩酸塩0.17 gを得る。
IR(KBr)cm⁻¹:2966,2630,2442,1613,1542,1471,1449,
10 1371,1239,1160,974,926,755,652

実施例 1 4 9

3－（2－アミノペンチルオキシ）－5－クロロ－1，
2－ベンゾイソオキサゾール1 gの塩化メチレン10ml溶液に、氷冷下、ギ酸酢酸無水物0.42 gを加え、室温で1
15 時間反応させる。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物に水および酢酸エチルを加え、20%（W/W）水酸化ナトリウム水溶液を用いてpH8に調整し、振盪後、有機層を分取する。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去すれば、
20 融点 107.2－108.3℃を示す無色結晶の5－クロロ－3－（2－ホルミルアミノペンチルオキシ）－1，2－ベンゾイソオキサゾール1.1gを得る。
IR(KBr)cm⁻¹:3261,3070,2960,2925,2876,1661,1615,
1542,1448,1388,1372,1238,1163,1109,
25 988,924,746,655,577

実施例 1 5 0

5-クロロ-3-(2-ホルミルアミノペンチルオキシ)-1, 2-ベンゾイソオキサゾール 1 g のテトラヒドロフラン 10ml 溶液に、氷冷下、ジボランのテトラヒドロフラン溶液 (1.0 M) 10.1ml を 10 分間を要して滴下し、さらに室温で 1 時間反応させる。ついで、氷冷下でメタノール 5 ml を加えた後、これに 6 N 塩酸 10ml を加え、1 時間攪拌後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物に酢酸エチルおよび水を加え、10% (W/W) 水酸化ナトリウム水溶液を用いて pH8 に調整し、有機層を分取する。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で約 20ml まで濃縮する。これに塩化水素のジオキサン溶液 (2.2 N) 5 ml を加え、析出した結晶を濾取すれば、融点 152.9-154.8°C を示す無色結晶の 5-クロロ-3-(2-メチルアミノペンチルオキシ)-1, 2-ベンゾイソオキサゾール塩酸塩 0.6g を得る。

IR(KBr)cm⁻¹; 2942, 2740, 1612, 1538, 1448, 1381, 1234,

1158, 997, 930, 777

20 実施例 1 5 1

(1) 60% (W/W) 水素化ナトリウム 0.43 g のテトラヒドロフラン 15ml 懸濁液に、20-25°C で、2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール 0.80 g のテトラヒドロフラン 20ml 溶液を加え、2 時間還流する。反応混合物に、還流下、3, 5-ジクロロ-1, 2-ベンゾイソオキサゾー

ル 2.36 g のテトラヒドロフラン 20 ml 溶液を加え、さらに 1 時間還流する。冷却後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物に酢酸エチルおよび水を加え振盪後、有機層を分取する。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄し、無
5 水硫酸マグネシウムで乾燥後、カラムクロマトグラフィー〔溶離液；クロロホルム：メタノール＝20:1〕で精製すれば、油状物の 3 - (2 - アミノ - 2 - メチルプロポキシ) - 5 - クロロ - 1, 2 - ベンゾイソオキサゾール 1.59 g を得る。

10 (2) 3 - (2 - アミノ - 2 - メチルプロポキシ) - 5 - クロロ - 1, 2 - ベンゾイソオキサゾール 1.59 g の 2 - プロパノール溶液 20 ml に、塩化水素のジオキササン溶液 (7.5 N) 20 ml を加え、析出した結晶を濾取すれば、融点 245.0 - 246.0 °C を示す無色結晶の 3 - (2 - アミノ -
15 2 - メチルプロポキシ) - 5 - クロロ - 1, 2 - ベンゾイソオキサゾール塩酸塩 1.62 g を得る。

IR (KBr) cm^{-1} : 3446, 2901, 2677, 2578, 1537, 1476, 1385,

1361, 813, 556

実施例 1 5 2

20 (1) 3 - [2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - (3 - ベンゼンスルホニルオキシ - 5 - イソオキサゾリル) プロポキシ] - 5 - クロロ - 1, 2 - ベンゾイソオキサゾール 0.5 g のテトラヒドロフラン 4 ml 溶液に、室温でアンモニアのメタノール溶液 (6 N) 2.5 ml を加え、
25 同温度で 16 時間反応させる。反応混合物に水および酢酸

エチルを加えた後、1 N塩酸を加えてpH2 に調整し、振盪後、有機層を分取する。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去すれば、融点 158.8- 160.7℃を示す 3 - [2 - tert-ブトキシカルボニルアミノ - 3 - (3 - ヒドロキシ - 5 - イソオキサゾリル) プロポキシ] - 5 - クロロ - 1, 2 - ベンゾイソオキサゾール 0.38 g を得る。

IR(KBr)cm⁻¹: 3358, 2981, 1688, 1621, 1532, 1477, 1368,

1165, 1064, 807, 690

- 10 (2) 3 - [2 - tert-ブトキシカルボニルアミノ - 3 - (3 - ヒドロキシ - 5 - イソオキサゾリル) プロポキシ] - 5 - クロロ - 1, 2 - ベンゾイソオキサゾール 0.38 g のメタノール 2 ml 溶液に、室温で塩化水素の 2 - プロパノール溶液 (6.5 M) 1.2 ml を加え、同温度で 6
- 15 時間反応させた後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物に酢酸エチルを加え、析出した結晶を濾取すれば、融点 188.5- 193.5℃ (分解) を示す淡黄色結晶の 3 - [2 - アミノ - 3 - (3 - ヒドロキシ - 5 - イソオキサゾリル) プロポキシ] - 5 - クロロ - 1, 2 - ベンゾイ
- 20 ソオキサゾール塩酸塩 0.22 g を得る。

IR(KBr)cm⁻¹: 3422, 3055, 2932, 1628, 1542, 1479, 1358,

1317, 810

実施例 1 5 3

実施例 1 3 7 と同様にして、(R) - 5 - クロロ - 3 - (3 - メチルチオ - 2 - トリチルアミノブトキシ) -

25

1, 2-ベンゾイソオキサゾールを得、さらに、実施例
138と同様にして、その塩酸塩を得る。

IR(KBr)cm⁻¹: 2884, 2821, 1611, 1546, 1497, 1446, 1389,
1373, 1228, 1164, 1006, 920, 760

5 融点: 157.0-157.9°C

実施例 154

実施例 100と同様にして、3-[2-アミノ-2-(2-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル)エトキシ]-1, 2-ベンゾイソオキサゾール塩酸塩を得る。

10 IR(KBr)cm⁻¹: 3412, 2852, 1612, 1541, 1498, 1446, 1364,
1234, 1160, 1107, 928, 750, 650

融点: 174.0-176.0°C

実施例 155

実施例 114と同様にして、(S)-3-(2-アミノ-3-メチルブトキシ)-1, 2-ベンゾイソオキサ
15 ゾール塩酸塩を得る。

IR(KBr)cm⁻¹: 3446, 2968, 1614, 1542, 1518, 1445, 1376,
1235, 1157, 924, 748, 652

融点: 218-219°C (分解)

20 実施例 156

実施例 151と同様にして、3-(2-アミノ-2-メチルプロポキシ)-1, 2-ベンゾイソオキサゾール
塩酸塩を得る。

IR(KBr)cm⁻¹: 3423, 2894, 2812, 2588, 1613, 1537, 1496,
25 1446, 1396, 1376, 1235, 1193, 1109, 1022.

927.757.654

融点:220.2-221.0°C

実施例 1 5 7

5-クロロ-3-(2-tert-ブトキシカルボニルア
ミノ-3-ヒドロキシプロポキシ)-1,2-ベンゾイ
ソオキサゾール0.8gのN,N-ジメチルホルムアミド8
ml溶液に室温でトリエチルアミン1.6mlおよびメチルイ
ソチオシアナート0.51gを加え、110°Cで4時間反応さ
せる。冷却後、反応混合物に水および酢酸エチルを加え
10 振盪し、有機層を分取する。分取した有機層を飽和食塩
水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に
溶媒を留去する。得られた残留物をシリカゲルカラムク
ロマトグラフィー〔溶離液:トルエン:酢酸エチル=
5:1〕で精製すれば、褐色固体の5-クロロ-3-
15 (2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-メチルチ
オカルバモイルオキシプロポキシ)-1,2-ベンゾイ
ソオキサゾール0.4gを得る。

IR(KBr)cm⁻¹:3308,2927,1692,1545,1480,1455,1367,

1209,1164,1102,1072,817,669

20 実施例 1 5 8

5-クロロ-3-(2-tert-ブトキシカルボニルア
ミノ-3-メチルチオカルバモイルオキシプロポキシ)
-1,2-ベンゾイソオキサゾール0.4gのメタノール10
ml溶液に室温で塩化水素のジオキサン溶液(3.2N)5
25 mlを加え同温度で3時間反応させた後、減圧下に溶媒を

留去する。得られた残留物に2-プロパノール3mlを加え析出した結晶を濾取すれば、融点 198.8-199.2°C (分解)を示す淡黄色結晶の3-(2-アミノ-3-メチルチオカルバモイルオキシプロポキシ)-5-クロロ-1,2-ベンゾイソオキサゾール塩酸塩0.22gを得る。

IR(KBr)cm⁻¹:3342,3219,2938,1540,1477,1374,1200,

1156,1065,1007,812

実施例 159

クロロスルホニルイソシアナート 0.378mlのテトラヒドロフラン5ml溶液に、-10°Cでテトラヒドロフラン-水(9:1 v/v)混液0.78mlを5分間を要して滴下後、徐々に15°Cまで昇温させる。この混合物に同温度でトリエチルアミン0.61mlおよび5-クロロ-3-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-ヒドロキシプロポキシ)-1,2-ベンゾイソオキサゾール1.0gのテトラヒドロフラン10ml溶液を10分間を要して滴下後、室温で2時間反応させる。反応混合物に水および酢酸エチルを加え振盪後、有機層を分取する。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液;トルエン:酢酸エチル=5:1〕で精製すれば、油状の5-クロロ-3-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-スルファモイルオキシプロポキシ)-1,2-ベンゾイソオキサゾール1.0gを得る。

IR(KBr)cm⁻¹: 3380, 2980, 1696, 1541, 1478, 1368, 1312,

1258, 1183, 934, 814, 556

実施例 1 6 0

5-クロロ-3-(2-tert-ブトキシカルボニルア
5 ミノ-3-スルファモイルオキシプロポキシ)-1, 2-
ベンゾイソキサゾール0.4gのメタノール10ml溶液に、
室温で塩化水素のジオキサン溶液(3.2 N) 5 mlを加え、
同温度で24時間反応させた後、減圧下に溶媒を留去する。
得られた残留物に酢酸エチル10mlを加え析出した結晶を
10 濾取すれば、融点150.5-152.5℃(分解)を示す無色
結晶の3-(2-アミノ-3-スルファモイルオキシプロ
ポキシ)-5-クロロ-1, 2-ベンゾイソキサゾ
ール塩酸塩0.24gを得る。

IR(KBr)cm⁻¹: 3421, 2934, 1540, 1481, 1382, 1184, 981, 818,

15

546

実施例 1 6 1

3-[2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-
(3-ピリジルオキシ)プロポキシ]-1, 2-ベンゾ
イソキサゾール0.30gのメタノール5ml溶液に室温で
20 塩化水素のジオキサン溶液(3.2 N) 1 mlを加え、同温
度で2時間反応させた後、析出した結晶を濾取すれば、
融点 216.8-218.9℃(分解)を示す無色結晶の3-
[2-アミノ-3-(3-ピリジルオキシ)プロポキシ]
-1, 2-ベンゾイソキサゾール・二塩酸塩0.24gを
25 得る。

IR(KBr)cm⁻¹; 3405, 3014, 2935, 1611, 1560, 1536, 1475,
1442, 1390, 1376, 1305, 1234, 1002, 761

実施例 1 6 2 - 1 6 3

実施例 1 6 および 1 6 1 と同様にしてつぎの化合物を
5 得る。

No. 162: 3 - (2 - アミノ - 3 - フェニルオキシプロポキシ) - 1, 2 - ベンゾイソオキサゾール塩酸塩

IR(KBr)cm⁻¹; 3448, 2940, 1614, 1600, 1508, 1496, 1443,
1240, 1162, 1019, 759

10 融点: 210.0 - 212.5°C (分解)

No. 163: 3 - [2 - アミノ - 3 - (4 - クロロフェニルオキシ)プロポキシ] - 5 - クロロ - 1, 2 - ベンゾイソオキサゾール塩酸塩

IR(KBr)cm⁻¹; 3446, 2892, 1597, 1540, 1492, 1243, 1008,

15

825

融点: 214.5 - 216.5°C

実施例 1 6 4 - 1 6 6

参考例 3 7、実施例 1 7 および / または 4 7 と同様にしてつぎの化合物を得る。

20 No. 164: (R) - 3 - (2 - アミノ - 3 - カルバモイルオキシプロポキシ) - 1, 2 - ベンゾイソオキサゾール塩酸塩

IR(KBr)cm⁻¹; 3444, 1702, 1616, 1542, 1449, 1369, 1316,
1237, 1106, 756

25 融点: 221.9 - 223.1°C (分解)

No.165: (S) - 3 - (2 - アミノ - 3 - カルバモイル
オキシプロポキシ) - 1, 2 - ベンゾイソオキサゾール
塩酸塩

IR(KBr)cm⁻¹: 3444, 1702, 1616, 1542, 1449, 1369, 1316,

5 1237, 1106, 756

融点: 217.9 - 218.7°C (分解)

No.166: 3 - (2 - アミノ - 3 - カルバモイルオキシプ
ロポキシ) - 6 - メチル - 1, 2 - ベンゾイソオキサゾ
ール塩酸塩

10 IR(KBr)cm⁻¹: 3426, 2957, 1713, 1532, 1367, 1316, 1097,

803, 648

融点: 230 - 231°C (分解)

実施例 1 6 7

実施例 1 (1) と同様にして、3 - (2 - アミノ - 3
15 - ヒドロキシプロポキシ) - 1, 2 - ベンゾイソオキサ
ゾール塩酸塩を得る。

IR(KBr)cm⁻¹: 3376, 3034, 1612, 1538, 1446, 1393, 1232,

1155, 756

融点: 212 - 213°C (分解)

20 実施例 1 6 8

実施例 1 4 6 および 1 4 7 と同様にして、3 - (2 -
アミノ - 3 - ウレイドプロポキシ) - 1, 2 - ベンゾイ
ソオキサゾール塩酸塩を得る。

IR(KBr)cm⁻¹: 3340, 2974, 1663, 1610, 1540, 1478, 1358,

25 1316, 1260, 1122, 1026, 932, 808, 556

実施例 1 6 9

実施例 3 9 と同様にして、3 - (2 - アミノ - 3 - メ
トキシプロポキシ) - 1, 2 - ベンゾイソキサゾール
塩酸塩を得る。

5 IR(KBr)cm⁻¹: 3447, 2932, 1616, 1548, 1448, 1389, 1105,
1002, 752

融点: 187 - 190°C (分解)

実施例 1 7 0

実施例 8 9 と同様にして、3 - (3 - カルバモイルオ
10 キシー 2 - ジメチルアミノプロポキシ) - 1, 2 - ベン
ゾイソキサゾール塩酸塩を得る。

実施例 1 7 1

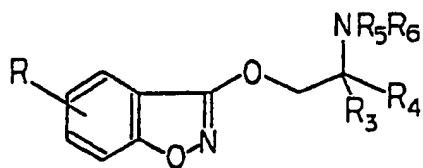
実施例 9 3 と同様にして、3 - (3 - カルバモイルオ
キシ - 2 - メチルアミノプロポキシ) - 1, 2 - ベンゾ
15 イソキサゾール塩酸塩を得る。

IR(KBr)cm⁻¹: 3418, 3002, 1732, 1615, 1540, 1440, 1353,
1234, 1078, 924, 757, 651

融点: 114 - 115°C (分解)









実施例 1 7 2 - 1 7 9

20 実施例 1 0 0 と同様にして、表 1 8 の化合物の塩酸塩
を得る。なお、表 1 8 中の R、R₃、R₄、R₅ および
R₆ は、次式



5 で表される化合物の置換基を示す。

表 1 8

	No.	R	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
5	172	H	H		H	H
	173	H	H		H	H
	174	H	H		H	H
10	175	H	H		H	H
	176	H	H		H	H
15	177	H	H		H	H
	178	H	H		H	H
20	179	H	H		H	H

20

以下に表 1 8 に示す化合物の物性を示す。（* は、2
塩酸塩の物性を示す。）

No. 172: IR(KBr) cm^{-1} : 2925, 1610, 1540, 1513, 1444, 1388,

25

1234, 1163, 1001, 922, 759, 727

融点: 230 - 231°C

No. 173: IR(KBr) cm^{-1} : 3418, 2885, 1614, 1539, 1446, 1361,
1234, 1162, 1003, 929, 753

融点: 214 - 215°C

5 No. 174: IR(KBr) cm^{-1} : 3448, 2909, 1616, 1544, 1446, 1374,
1234, 1164, 926, 751

融点: 202 - 203°C

No. 175: IR(KBr) cm^{-1} : 3445, 3090, 3024, 2923, 2794, 2696,
1614, 1546, 1449, 1377, 1230, 1161,
10 1006, 758

融点: 159 - 160°C

No. 176: IR(KBr) cm^{-1} : 3446, 3114, 2934, 1614, 1539, 1443,
1398, 1236, 927, 754, 705

融点: 231 - 232°C

15 No. 177: IR(KBr)* cm^{-1} : 3448, 3060, 2852, 1614, 1546,
1451, 1379, 1235, 1159, 1006,
756

融点: 189 - 191°C

No. 178: IR(KBr)* cm^{-1} : 3413, 3039, 2893, 1615, 1547,
20 1450, 1384, 1233, 1160, 1006,
923, 757

融点: 252 - 253°C

No. 179: IR(KBr)* cm^{-1} : 3414, 3016, 1618, 1546, 1450,
1380, 1231, 1163, 1007, 756

25 融点: 200 - 202°C

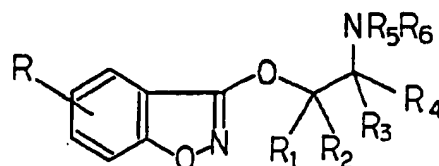
産業上の利用可能性

本発明化合物は、優れた脳低酸素保護作用、脳虚血動物の延命および神経症状軽減作用並びに抗痙攣作用を有し、かつ中枢神経抑制作用が弱く、安全性が高いことから、種々の疾患、たとえば、脳循環障害慢性期、頭部外傷後遺症およびてんかんの治療に有効である。

請求の範囲

1. 一般式

5

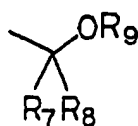


- 「式中、Rは、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシル基、置換されていてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、アルアルキル、アリール、低級アルキルオキシ、シクロアルキル、アルアルキルオキシ、アリールオキシ、アミノ、低級アシル、アリールカルボニル、低級アルカンスルホニル、アレーンスルホニル、低級アルキルチオ、カルバモイル、
- 10 複素環式、低級アルキレンおよび低級アルケニレン基から選ばれる少なくとも一種以上を；R₁およびR₂は、同一または異なって水素原子または置換されていてもよい低級アルキル基を；R₃は、水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、アリール、アルアルキルもしくは
- 15 複素環式基を；R₄は、置換されていてもよい低級アルキル、アリールもしくは複素環式基、またはR₃およびR₄は、一緒になって低級アルキレン基を；R₅およびR₆は、同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アシル、低級アルキルオキシカルボニルまた
- 20 25

はアルアルキル基を、それぞれ示す。」

で表わされる 1, 2-ベンゾイソオキサゾール誘導体またはその塩。

2. R_3 が、水素原子または置換されていてもよい低級アルキル基； R_4 が、置換されていてもよい低級アルキル基であって式、



10

(式中、 R_7 および R_8 は、水素原子または置換されていてもよい低級アルキル基を； R_9 は、置換されていてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、アルアルキルまたはカルバモイル基を示す。) で表わされる基である請求の範囲第 1 項に記載の 1, 2-ベンゾイソオキサゾール誘導体またはその塩。

3. R が、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい低級アルキル、低級アルキルオキシ、アルアルキルまたはアルアルキルオキシ基； R_1 および R_2 が、水素原子； R_3 が、水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、アリール、アルアルキルもしくは複素環式基； R_4 が、置換されていてもよいアリールもしくは複素環式基、または R_3 および R_4 が、一緒になって低級アルキレン基； R_5 および R_6 が、同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、低級アシ

ル、低級アルキルオキシカルボニルまたはアルアルキル基である請求の範囲第1項に記載の1, 2-ベンゾイソオキサゾール誘導体またはその塩。

4. Rが、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい低級アルキル、低級アルキルオキシ、アルアルキルまたはアルアルキルオキシ基；R₁ およびR₂ が、水素原子；R₃ が、水素原子または置換されていてもよい低級アルキル基；R₄ が、置換されていてもよい低級アルキル基；R₅ およびR₆ が、水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、低級アシル、低級アルキルオキシカルボニルまたはアルアルキル基である請求の範囲第1項に記載の1, 2-ベンゾイソオキサゾール誘導体またはその塩。

5. Rが、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシル基、置換されていてもよい低級アルキル、低級アルケニル、アリール、低級アルキルオキシ、アルアルキルオキシ、アリールオキシ、アミノ、アリールカルボニル、アレーンスルホニル、低級アルキルチオ、複素環式または低級アルケニレン基である請求の範囲第1項に記載の1, 2-ベンゾイソオキサゾール誘導体またはその塩。

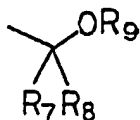
6. Rの置換されていてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキルオキシ、アルアルキルオキシ、アリールカルボニル、アレーンスルホニル、低級アルキルチオ、複素環式および低級アルケニレン基の置換基が、

- ハロゲン原子および低級アルキルオキシ基から選ばれる一つ以上の基；置換されていてもよいアリールおよびアリールオキシ基の置換基が、ハロゲン原子およびニトロ基から選ばれる一つ以上の基；置換されていてもよいアミノ基の置換基が、低級アルキル基、低級アシル基、アリールカルボニル基および低級アルキルオキシカルボニル基から選ばれる一つ以上の基である請求の範囲第5項記載の1, 2-ベンゾイソオキサゾール誘導体またはその塩。
- 5
7. R_3 が、水素原子または低級アルキル基である請求の範囲第5項に記載の1, 2-ベンゾイソオキサゾール誘導体またはその塩。
- 10
8. R_1 および R_2 が、水素原子または低級アルキル基である請求の範囲第7項に記載の1, 2-ベンゾイソオキサゾール誘導体またはその塩。
- 15
9. R_5 または R_6 が、水素原子、低級アルキル基、低級アシル基、低級アルキルオキシカルボニル基および置換されていてもよいアルアルキル基である請求の範囲第8項に記載の1, 2-ベンゾイソオキサゾール誘導体またはその塩。
- 20
10. R_7 または R_8 が、ヒドロキシル基または低級アルキル基で置換されていてもよいアルアルキル基である請求の範囲第9項に記載の1, 2-ベンゾイソオキサゾール誘導体またはその塩。
- 25
11. R_4 が、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、低級ア

ルキルオキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルカンス
 ルフィニル基、低級アルカンスルホニル基、カルバモイ
 ル基、カルバモイルオキシ基、複素環式基（ヒドロキシ
 ル基、ジ低級アルキルアミノカルボニル基、アルアルキ
 5 ル基またはアレーンスルホニルオキシ基で置換されてい
 てもよい）、複素環カルボニル基またはシアノ基で置換
 されていてもよい低級アルキル基；ヒドロキシル基、低
 級アルキルオキシ基、カルバモイルオキシ基またはジ低
 級アルキルアミノ基で置換されていてもよいアリール
 10 基；低級アルキル基またはアミノ基で置換されていても
 よい複素環式基である請求の範囲第9項に記載の1，2
 -ベンゾイソオキサゾール誘導体またはその塩。

12. R_4 が、式、

15

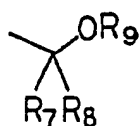


（式中、 R_7 および R_8 は、水素原子または低級アルキ
 ル基を； R_9 は、低級アルキル基、低級アルケニル基、
 20 低級アルキニル基、アルアルキル基または置換されてい
 てもよいカルバモイル基を示す。）で表わされる基であ
 る請求の範囲第9項に記載の1，2-ベンゾイソオキサ
 ザール誘導体またはその塩。

13. R_9 が、低級アルキル基、シクロアルキル基、低
 25 級アルキルオキシ基、低級アルキルオキシカルボニル基、

カルバモイル基またはアミノ基で置換されていてもよいカルバモイル基である請求の範囲第12項に記載の1, 2-ベンゾイソオキサゾール誘導体またはその塩。

14. Rが、水素原子またはハロゲン原子；R₁、R₂、
5 R₅およびR₆が、水素原子；R₃が、水素原子または低級アルキル基；R₄が、低級アルキル基または式、

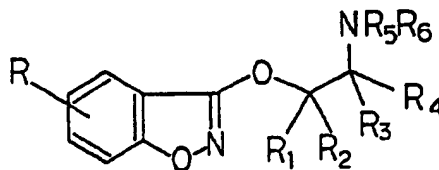


- 10 (式中、R₇およびR₈が、水素原子；R₉が、低級アルキル基またはカルバモイル基を示す。)で表わされる基である請求の範囲第1項に記載の1, 2-ベンゾイソオキサゾール誘導体またはその塩。

- 15 15. 3-(2-アミノ-3-カルバモイルオキシプロポキシ)-1, 2-ベンゾイソオキサゾールまたはその塩。

16. 3-(2-アミノ-3-メトキシプロポキシ)-5-クロロ-1, 2-ベンゾイソオキサゾールまたはその塩。

- 20 17. 一般式

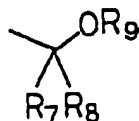


- 25 「式中、Rは、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シ

アノ基、ヒドロキシル基、置換されていてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、アルアルキル、アリール、低級アルキルオキシ、シクロアルキル、アルアルキルオキシ、アリールオキシ、アミノ、低級アシル、アリールカルボニル、低級アルカンスルホニル、アレーンスルホニル、低級アルキルチオ、カルバモイル、複素環式、低級アルキレンおよび低級アルケニレン基から選ばれる少なくとも一種以上を； R_1 および R_2 は、同一または異なって水素原子または置換されていてもよい低級アルキル基を； R_3 は、水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、アリール、アルアルキルもしくは複素環式基を； R_4 は、置換されていてもよい低級アルキル、アリールもしくは複素環式基、または R_3 および R_4 は、一緒になって低級アルキレン基を； R_5 および R_6 は、同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アシル、低級アルキルオキシカルボニルまたはアルアルキル基を、それぞれ示す。」

で表わされる 1, 2-ベンゾイソオキサゾール誘導体またはその塩を含有する脳保護剤。

18. R_3 が、水素原子または置換されていてもよい低級アルキル基； R_4 が、置換されていてもよい低級アルキル基であって式、



- (式中、 R_7 および R_8 は、水素原子または置換されていてもよい低級アルキル基を； R_9 は、置換されていてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、アルアルキルまたはカルバモイル基を示す。) で表わされる基である請求の範囲第 17 項に記載の脳保護剤。
- 10 19. R が、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい低級アルキル、低級アルキルオキシ、アルアルキルまたはアルアルキルオキシ基； R_1 および R_2 が、水素原子； R_3 が、水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、アリール、アルアルキルもしくは複素環式
- 15 基； R_4 が、置換されていてもよいアリールもしくは複素環式基、または R_3 および R_4 が、一緒になって低級アルキレン基； R_5 および R_6 が、同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、低級アシル、低級アルキルオキシカルボニルまたはアルアルキル
- 20 ル基である請求の範囲第 17 項に記載の脳保護剤。
20. R が、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい低級アルキル、低級アルキルオキシ、アルアルキルまたはアルアルキルオキシ基； R_1 および R_2 が、水素原子； R_3 が、水素原子または置換されていてもよい
- 25 低級アルキル基； R_4 が、置換されていてもよい低級ア

ルキル基；R₁およびR₂が、水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、低級アシル、低級アルキルオキシカルボニルまたはアルアルキル基である請求の範囲第17項に記載の脳保護剤。

- 5 21. Rが、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシル基、置換されていてもよい低級アルキル、低級アルケニル、アリール、低級アルキルオキシ、アルアルキルオキシ、アリールオキシ、アミノ、アリールカルボニル、アレーンスルホニル、低級アルキルチオ、
10 複素環式または低級アルケニレン基である請求の範囲第17項に記載の脳保護剤。

22. Rの置換されていてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキルオキシ、アルアルキルオキシ、アリールカルボニル、アレーンスルホニル、低級アルキルチオ、複素環式および低級アルケニレン基の置換基が、
15 ハロゲン原子および低級アルキルオキシ基から選ばれる一つ以上の基；置換されていてもよいアリールおよびアリールオキシ基の置換基が、ハロゲン原子およびニトロ基から選ばれる一つ以上の基；置換されていてもよいア
20 ミノ基の置換基が、低級アルキル基、低級アシル基、アリールカルボニル基および低級アルキルオキシカルボニル基から選ばれる一つ以上の基である請求の範囲第21項に記載の脳保護剤。

23. R₃が、水素原子または低級アルキル基である請求の範囲第21項に記載の脳保護剤。
25

24. R_1 および R_2 が、水素原子または低級アルキル基である請求の範囲第23項に記載の脳保護剤。

25. R_3 または R_4 が、水素原子、低級アルキル基、低級アシル基、低級アルキルオキシカルボニル基および置換されていてもよいアルアルキル基である請求の範囲第24項に記載の脳保護剤。

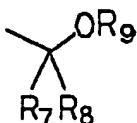
26. R_5 または R_6 が、ヒドロキシシル基または低級アルキル基で置換されていてもよいアルアルキル基である請求の範囲第25項に記載の脳保護剤。

10 27. R_4 が、ハロゲン原子、ヒドロキシシル基、低級アルキルオキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルカンスルフィニル基、低級アルカンスルホニル基、カルバモイル基、カルバモイルオキシ基、複素環式基（ヒドロキシシル基、ジ低級アルキルアミノカルボニル基、アルアルキル基またはアレーンスルホニルオキシ基で置換されていてもよい）、複素環カルボニル基またはシアノ基で置換されていてもよい低級アルキル基；ヒドロキシシル基、低級アルキルオキシ基、カルバモイルオキシ基またはジ低級アルキルアミノ基で置換されていてもよいアリール

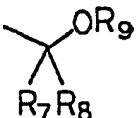
15

20 基；低級アルキル基またはアミノ基で置換されていてもよい複素環式基である請求の範囲第25項に記載の脳保護剤。

28. R_4 が、式、



- 5 (式中、 R_7 および R_8 は、水素原子または低級アルキル基を； R_9 は、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アルアルキル基または置換されていてもよいカルバモイル基を示す。) で表わされる基である請求の範囲第25項に記載の脳保護剤。
- 10 29. R_9 が、低級アルキル基、シクロアルキル基、低級アルキルオキシ基、低級アルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基またはアミノ基で置換されていてもよいカルバモイル基である請求の範囲第28項に記載の脳保護剤。
- 15 30. R が、水素原子またはハロゲン原子； R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 が、水素原子； R_5 が、水素原子または低級アルキル基； R_6 が、低級アルキル基または式、



20

(式中、 R_7 および R_8 が、水素原子； R_9 が、低級アルキル基またはカルバモイル基を示す。) で表わされる基である請求の範囲第17項に記載の脳保護剤。

31. 3-(2-アミノ-3-カルバモイルオキシプロポキシ)-1, 2-ベンゾイソオキサゾールもしくはそ
- 25

の塩または 3 - (2 - アミノ - 3 - メトキシプロポキシ)
- 5 - クロロ - 1 , 2 - ベンゾイソオキサゾールもしくは
はその塩から選ばれる請求の範囲第 17 項に記載の脳保
護剤。

- 5 32. クレーム 1 記載の 1 , 2 - ベンゾイソオキサゾー
ル誘導体またはその塩の脳循環障害、頭部外傷後遺症お
よびてんかんの治療剤としての利用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/01549

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁵ C07D261/20, 413/12, 417/12, A61K31/42, 31/425,
31/495, 31/535, 31/44, 31/445

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁵ C07D261/20, 413/12, 417/12, A61K31/42, 31/425,
31/495, 31/535, 31/44, 31/445

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS Online

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, A, 2-124820 (Sankyo Co., Ltd.), May 14, 1990 (14. 05. 90) & EP, A, 335723	1-32
A	JP, B1, 47-6302 (Magioni & CSPA), February 23, 1972 (23. 02. 72) & DE, B, 1915644	1-32

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
January 6, 1994 (06. 01. 94)

Date of mailing of the international search report
January 25, 1994 (25. 01. 94)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office
Facsimile No.

Authorized officer
Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ C07D261/20, 413/12, 417/12, A61K31/42,
31/425, 31/495, 31/535, 31/44, 31/445

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ C07D261/20, 413/12, 417/12, A61K31/42,
31/425, 31/495, 31/535, 31/44, 31/445

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS Online

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, A, 2-124820 (三共株式会社), 14. 5月, 1990 (14. 05. 90) & EP, A, 335723	1-32
A	JP, B1, 47-6302 (マギイオニ・アンド・シー・ エス・ビー・エイ), 23. 2月, 1972 (23. 02. 72) & DE, B, 1915644	1-32

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日
若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献
(理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日
の後に公表された文献「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と
矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため
に引用するもの「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規
性又は進歩性がないと考えられるもの「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文
献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性
がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

06. 01. 94

国際調査報告の発送日

25. 01. 94

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

大宅 郁 治

4 C 9 2 8 3

電話番号 03-3581-1101 内線 3453